UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

ANNÉE 1972 - THÈSE N° 190

LE CATHÉTÉRISME DES VEINES SURRÉNALIENNES AVEC DOSAGE DU CORTISOL PLASMATIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES SYNDROMES DE CUSHING

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 1972

par

Alain DURAND

né le 12 Octobre 1945 à ANGOULÊME (Charente)

Ancien Externe des Hôpitaux de Bordeaux

Examinateurs de la Thèse

MM. J. RIVIÈRE, Professeur ..... *Président*

J. TAVERNIER, Agrégé ..... *Juges*

J. L. LATAPIE, Agrégé ..... *Juges*

F. MOREAU, Agrégé ..... *Juges*

ANGOULÊME

IMPRIMERIE BACHELIER

3, rue Tison-d'Argence

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0027

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

ANNÉE 1972 - THÈSE N° 190

LE CATHÉTÉRISME DES VEINES SURRÉNALIENNES AVEC DOSAGE DU CORTISOL PLASMATIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES SYNDROMES DE CUSHING

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 1972

par

Alain DURAND

né le 12 Octobre 1945 à ANGOULÊME (Charente)

Ancien Externe des Hôpitaux de Bordeaux

Examinateurs de la Thèse

MM. J. RIVIÈRE, Professeur ..... *Président*

J. TAVERNIER, Agrégé ..... *Juges*

J. L. LATAPIE, Agrégé ..... *Juges*

F. MOREAU, Agrégé ..... *Juges*

ANGOULÊME

IMPRIMERIE BACHELIER

3, rue Tison-d'Argence

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse

A MA FEMME

ET A MON FILS

A MES PARENTS

A MON FRERE ET A MES SŒURS

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A mon Ami le Docteur M. GIRARD,

Qui m'a honoré de sa confiance en m'autorisant à le remplacer auprès de sa clientèle à plusieurs reprises.

Ainsi que les Docteurs BONCŒUR, DROUILLARD, GROBOST et POUJOL.

Remerciements sincères.

Au Docteur BELABES.

Nous vous remercions de l'aide précieuse que vous nous avez apportée dans la réalisation de ce travail.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur F. MOREAU,

Maître de Conférences agrégé de Médecine interne,
Médecin des Hôpitaux.

Hommages respectueux.

Monsieur le Docteur J.-L. LATAPIE,

Maître de Conférences agrégé de Médecine interne,
Médecin des Hôpitaux.

Hommages respectueux.

Monsieur le Docteur J. TAVERNIER,

Maître de Conférences agrégé d'Electroradiologie,
Electroradiologiste des Hôpitaux
(Diagnostic et Thérapeutique).

Hommages respectueux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. RIVIERE,

Professeur de Séméiologie médicale,
Médecin des Hôpitaux, Chef de service,
Officier des Palmes académiques,
Chevalier de l'Ordre national du Mérite.

Avec lequel nous avons appris à pratiquer une médecine plus humaine.

Nous le prions de bien vouloir recevoir nos respectueux remerciements pour les conseils qu'il nous a donnés et pour l'intérêt bienveillant qu'il n'a cessé de nous témoigner.

Nous conserverons toujours un excellent souvenir de notre passage dans votre service.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

Le cathétérisme des veines surrénaliennes avec dosage du cortisol plasmatique dans le diagnostic des syndromes de Cushing

PLAN

—

Introduction.

Chapitre premier : Historique.

Chapitre II : Physiologie du cortisol.

Chapitre III : Epreuves dynamiques dans le diagnostic d'un hypercorticisme.

Chapitre IV : Dosage du cortisol plasmatique par méthode de radio-compétition.

Chapitre V : Observations.

Chapitre VI : Commentaires des observations.

Chapitre VII : Discussion.

Conclusion.

Bibliographie.

INTRODUCTION

Les hypercorticismes métaboliques (ou syndromes de Cushing), caractérisés par un excès de sécrétion du cortisol, ont un *tableau clinique* à peu près identique et bien connu, quelle qu'en soit l'étiologie :

- Répartition anormale des graisses (avec localisation facio-tronculaire) ;
- Faciès caractéristique : arrondi et érythrosique ;
- Fragilité des téguments avec atrophie cutanée, ecchymoses, vergetures pourprées... ;
- Amyotrophie prédominant à la racine des membres ;
- Ostéoporose ;
- Quelques signes de virilisation (hirsutisme, acné, golfes temporaux...) ;
- Eventuellement : aménorrhée, hypertension artérielle, troubles psychiques.

Le tableau biologique classique comprenant :

- Troubles du métabolisme hydrocarboné (tendance diabétique) ;
  Tendance à l'hypokaliémie et à l'alcalose métabolique ;
- Dans le sang : disparition du rythme circadien du cortisol plasmatique ;
- Dans les urines : 17 OH CS élevés avec résistance plus ou moins absolue au freinage par la dexaméthasone suivant l'étiologie de l'hypercorticisme.

(L'importance de ces épreuves dynamiques dans le

diagnostic d'un syndrome de Cushing nous amènera à leur consacrer un chapitre spécial.)

Les explorations paracliniques (radiologiques en particulier) ont pour but de localiser le point de départ de la maladie et ainsi de guider la thérapeutique.

En effet, schématiquement, les hypercorticismes métaboliques peuvent être la conséquence :

— *D'une tumeur du cortex surrénal :* soit unique, avec expression majeure en cas de tumeur maligne (dans ce cas, la surrénale contro-latérale est atrophiée) ;

Soit présence d'une polymicro-adénomatose (qui touche les deux glandes).

— *D'une tumeur hypophysaire :* sécrétion en excès d'A.C.T.H., ce qui a pour conséquence une hyperplasie bilatérale des surrénales.

— *D'un dérèglement des centres hypothalamiques :* avec « hypertonie » de l'axe di-encéphalo-hypophyso-surrénalien, entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales.

C'est ce que nous appelons maladie de Cushing.

— Enfin, il faut citer *les syndromes de Cushing paranéoplasiques* dus à une tumeur viscérale (bronchique, thymique, pancréatique... sécrétant une substance « A.C.T.H.-like ».

SUR LE PLAN PRATIQUE :

Une tumeur hypophysaire est recherchée par une *radiographie simple de la selle turcique* (éventuellement complétée par des tomographies) et un examen ophtalmologique (champ visuel et fond d'œil).

Plus rarement, on sera amené à pratiquer une encéphalographie gazeuse.

Les glandes surrénales sont visualisées par le *rétropneumopéritoine* qui, par contraste gazeux, nous donne

une idée approximative de la taille de chacune des deux glandes.

L'artériographie surrénalienne, de réalisation difficile, peut donner des résultats plus précis, mais cet examen est parfois difficile à lire. Enfin, une nouvelle technique d'exploration commence à être pratiquée couramment : c'est le *cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes* qui permet d'obtenir, d'une part une image du parenchyme glandulaire (phlébographie) et d'autre part des échantillons de sang veineux surrénalien pour réaliser des dosages hormonaux. Cet examen permet donc une *exploration séparée* des deux surrénales, d'une part sur le plan morphologique, et, d'autre part, sur le plan fonctionnel (en particulier : dosage du cortisol plasmatique, dans la veine surrénalienne, juste à la sortie de la glande).

Nous avons pratiqué cet examen chez sept malades présentant des signes d'hypercorticisme métabolique et nous avons dosé, par méthode de radio-compétition, le cortisol plasmatique dans chaque veine surrénalienne.

Nous avons comparé les résultats obtenus avec ceux des autres examens et nous allons ainsi essayer de montrer quelle place occupe cette méthode d'exploration dans le diagnostic étiologique précis d'un syndrome de Cushing.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

I. — LE CATHETERISME DES VEINES SURRENALIENNES

L'existence d'un drainage veineux unique de chacune des deux glandes surrénales (Merklin et Eger [90]) a amené les auteurs à tenter le cathétérisme des veines surrénaliennes de préférence à l'artériographie, plus difficile à réaliser du fait de l'existence des 3 pédicules artériels pour chaque glande (3 artères surrénales venant respectivement de l'artère rénale, de l'aorte et de l'artère diaphragmatique).

— Masoni [85] est le précurseur de cette technique. Il réalise en 1957 le premier cathétérisme de la veine surrénalienne droite en utilisant la technique de Dos Santos (transpariétale, intra-aortique). Ce cathétérisme lui sert à doser les catécholamines dans la veine surrénalienne droite de sujets hypertendus.

— Bush [20], en 1959, réalise la première phlébographie surrénalienne gauche (cathétérisme de la veine puis injection à contre courant d'un produit opacifiant) chez une jeune fille qui présente un hirsutisme d'apparition récente, apparemment en relation avec un choc affectif.

Sous anesthésie locale, la méthode utilisée est la voie transfémorale (de Seldinger) avec passage du cathéter

dans la veine cave inférieure, la veine rénale gauche et la veine surrénale gauche.

Cet auteur prélève plusieurs échantillons de sang à des niveaux différents (veine surrénale, veine rénale et veine cave inférieure) en vue de pratiquer divers dosages biochimiques, puis réalise la phlébographie.

— Bucht [16], en 1962, établit le premier bilan important de cette technique : il donne le résultat de 20 tentatives de cathétérisme de la veine surrénale gauche chez l'homme : 19 fois, ce cathétérisme est un succès et permet une phlébographie et le prélèvement d'échantillons de sang.

Par la suite, il faut citer les travaux de Bette [12], en 1964, qui semble avoir réalisé un des premiers cathétérismes bilatéraux (chez des hypertendus).

— Starer [134], en 1965, rapporte 4 observations avec cathétérisme gauche (2 syndromes de Cushing et 2 hyperaldostéronismes).

Puis en 1967, Melby [89], Reuter [115] (45 cas) et Mikaelson [92] (21 cas) réalisent aussi le cathétérisme des deux côtés et dressent un premier bilan.

— En 1968, Sutton [138] pratique 26 cathétérismes de la veine gauche pour explorer des hyperaldostéronismes et d'autres tumeurs surrénaliennes.

Mikaelson [93] étudie deux cas de syndrome de Conn.

Bookstein [14] attire l'attention sur certaines complications hémorragiques de ce cathétérisme.

En 1969, on trouve les travaux de Suc [135] (chez des hypertendus) et Mikaelson [94] qui utilise dans une série de 55 cas une nouvelle technique pour la phlébographie de surrénales.

Il a examiné 70 % des surrénales droites et toutes les surrénales gauches (diagnostic de tumeurs bénignes).

— En 1970, Bayliss [7] dresse un bilan des complications possibles de cette technique.

— En 1971 : cette méthode est utilisée par Kirschner [64] (dosages des androgènes chez des femmes hirsutes), Weinheimer [145] (exploration d'hyperaldostéronismes) et Saez [119] (dosage des androgènes chez un sujet présentant un carcinome surrénalien virilisant).

1° *Technique actuelle.*

La plupart des auteurs utilisent actuellement la technique suivante (décrite par Joffre et coll., 1971 [63]). Le malade est généralement soumis à une prémédication banale ; toutefois, certains pratiquent une anesthésie générale (qui présente cependant un danger comme nous le verrons plus bas, Bayliss, 1970 [7]).

Le cathéter est introduit par voie transfémorale selon la méthode de Seldinger [125]. On suit sa progression sous amplificateur de brillance.

— Le cathétérisme de la veine surrénalienne gauche est le plus facile à réaliser. La méthode employée est celle décrite par Mikaelson [92] en 1967. On utilise deux cathéters : le premier est laissé en place dans la veine rénale gauche et permet ainsi la mise en place d'un guide métallique sur lequel est monté un second cathéter présentant deux courbures de 90 degrés opposées et séparées de 2 à 4 centimètres.

On repère la veine surrénalienne par une injection test et on pousse alors le cathéter dans cette veine (Joffre, 1971 [63]).

Pour obtenir du sang pur de surrénale, on doit pousser le cathéter de 2 centimètres environ dans la veine (Bucht, 1962 [16]). A noter qu'une douleur sous-costale en cours d'injection permet d'affirmer la bonne position du cathéter.

— La configuration anatomique du système veineux

surrénalien droit rend le cathétérisme plus difficle de ce côté (la veine surrénalienne droite se jette directement au niveau de la paroi postéro-latérale droite de la veine cave inférieure). On ne peut ainsi repérer la veine par une injection test. Le cathéter utilisé de ce côté présente une courbure distale très aiguë sur le dernier centimètre (Joffre, 1971 [63]).

Les prélèvements sanguins seront pratiqués avant toute injection en vue de l'opacification du parenchyme glandulaire.

On prélève ainsi 5 à 6 millilitres de sang de chaque côté, avec une seringue, lentement, sans aspirer brutalement.

Suc et coll. [135] avaient condamné cette méthode en 1969 devant le risque de collapsus de la veine et employaient à cette époque une pompe aspirante leur permettant de prélever 30 millilitres de chaque côté. Ils ont actuellement abandonné cette méthode au profit de l'aspiration à la seringue.

— Ces prélèvements sanguins, une fois effectués, on pratique alors une phlébographie avec prise des clichés au sériographe. Pour Starer (1965) [134], la vitesse d'injection du produit de contraste ne devrait pas dépasser 6 à 8 millilitres injectés en 3 à 4 secondes à gauche et 2 à 3 millilitres injectés en 3 secondes à droite. Notons qu'il est impératif d'arrêter l'injection du produit opacifiant dès que le malade accuse une douleur importante (d'où la méfiance vis-à-vis de l'anesthésie générale).

Durant l'épreuve, il est utile de surveiller la tension artérielle du malade et de mettre en place une perfusion continue de sérum hépariné à travers le cathéter (Starer, 1965 [134]).

2° *Intérêt et indications.*

L'intérêt de ce cathétérisme est double : d'une part, il permet de visualiser le parenchyme glandulaire surrénalien

avec une technique beaucoup plus simple que les opacifications artérielles qui sont le plus souvent d'interprétation délicate ; et d'autre part, il permet le dosage dans le sang veineux efférent des différentes hormones sécrétées par la glande.

— La phlébographie permet en effet de montrer des tumeurs trop petites pour être mises en évidence par un rétro-pneumopéritoine. De même, l'artériographie ne montre que des tumeurs de volume important et hypervascularisées, avec en plus parfois la difficulté de lire les limites des aires surrénaliennes qui peuvent être masquées par des branches artérielles aortiques à destinée digestive (Suc, 1970 [136]).

— Quant aux prélèvements sanguins, leur intérêt est fondamental dans le cas d'un syndrome d'hyperfonctionnement surrénalien, avec des explorations radiologiques (et en particulier phlébographiques) normales.

Ainsi, dans le syndrome de Cushing d'origine haute, la phlébographie apporte un argument supplémentaire en faveur d'une origine centrale en montrant l'augmentation globale et bilatérale du volume glandulaire, alors que les dosages hormonaux seront élevés des deux côtés.

Le grand intérêt de ces dosages sanguins étant bien sûr une exploration séparée de la sécrétion des glandes surrénales à la source et le dépistage des tumeurs hypersécrétantes de petite taille dont le diagnostic n'a pu être assuré par les opacifications radiologiques. (Notons que ceci est fréquemment le cas au cours de l'exploration paraclinique d'un hyperaldostéronisme primaire).

En conclusion, nous pouvons dire que devant tout syndrome d'hypercorticisme métabolique dont le point de départ exact n'a pu être précisé avec certitude par toutes les autres méthodes d'exploration paraclinique, la confrontation des résultats radiologiques et biologiques obtenus par le cathétérisme bilatéral des veines surrénales, doit

éviter au chirurgien une exploration rétropéritonéale longue parfois infructueuse et doit l'autoriser à pratiquer une surrénalectomie sur une glande même apparemment normale (Suc, 1970 [136]).

3° *Difficultés et incidents.*

Il y a les incidents dus au cathétérisme proprement dit, les incidents dus à l'injection du produit opacifiant et les incidents dus aux prélèvements de sang.

Les premiers étant rarissimes, nous parlerons des autres.

a) En dehors des accidents d'iodisme dus au produit opacifiant iodé hydrosoluble, les complications propres à la phlébographie surrénalienne sont essentiellement de deux ordres (Joffre, 1971 [63]) :

— *L'hématome intra-surrénalien* (complication la plus fréquente : 2 à 4 %) se traduisant le plus souvent par une simple extravasation du produit de contraste au niveau du parenchyme glandulaire, pouvant provoquer, dans de rares cas, une douleur persistante durant vingt-quatre à quarante-huit heures. L'inconvénient majeur étant la difficulté de lecture du phlébogramme. A noter que Conn [22] évoque la possibilité d'une fragilité veineuse particulière chez les malades présentant un hyperaldostéronisme primaire, qui serait ainsi responsable de certaines extravasations.

— *La thrombose de la veine surrénalienne* est une complication plus rare, mais plus grave, car pouvant entraîner une nécrose de la glande avec insuffisance surrénale secondaire. Toutefois, cette complication doit être évitée en respectant les règles de la technique énoncée ci-dessus (Starer, 1965 [134]) : perfusion de sérum hépariné dans le cathéter. Eviter le maintien prolongé du cathéter dans la veine et éviter le cathétérisme bloqué. Respecter les règles de vitesse d'injection du produit de contraste.

b) Enfin, les aspirations brutales à la seringue lors des prélèvements sanguins seront proscrites pour éviter le collapsus de la veine surrénalienne pouvant entraîner une nécrose de la glande.

Dans le tableau ci-dessous, Bayliss [7], en 1970, a récapitulé les complications rapportées par les différents auteurs :

Auteurs	Année	Nombre de cathétérismes phlébographie pratiquées avec	Complications rapportées
BUCHT	1962	27	1 réaction vaso-vagale. 1 extravasation du produit de contraste.
BUCHT	1964	47	1 hypotension transitoire.
STARER	1965	8	1 thrombose de la veine surrénale gauche sans infarcissement et 1 cas identique avec nécrose partielle.
COPE	1967	70	3 extravasations.
LAUGER-GREEN	1967	?	1 rupture d'une surrénale avec développement d'un périhématome.
MIKAELSON	1967	21	1 cas de thrombose de la veine iliaque droite.
REUTER	1967	45	2 cas de douleurs importantes dans l'angle costo-vertébral. 1 cas d'hématome intra-glandulaire.
BOOKSTEIN	1968	83	1 hématome bilatéral. 1 hématome unilatéral.
KAHN	1968	7	3 extravasations.
MELBY	1968	7	Aucune complication.
SUTTON	1968	26	Aucune complication.

II. — LE DOSAGE DU CORTISOL PLASMATIQUE A PARTIR D'ECHANTILLONS SANGUINS PRELEVES PAR CATHETERISME DES VEINES SURRENALIENNES

Nous n'avons trouvé aucune étude exhaustive à ce sujet sur des observations de syndrome de Cushing.

Les chiffres relevés dans la littérature sont ceux trouvés au cours d'explorations d'autres syndromes d'hypercorticisme ou bien au cours d'affections diverses (en particulier : hypertensions artérielles...).

— Bush [19], en 1956, lors d'une intervention pour surrénalectomie dans un cas de virilisme postpubertaire, pratique un cathétérisme de la veine surrénale gauche (prélèvements en peropératoire). Le taux de cortisol trouvé en utilisant la méthode de Porter et Silber est de 223 µg pour 100 ml de plasma.

Ce même auteur, en 1959 [20], au cours d'un cathétérisme de la veine surrénale gauche chez une jeune fille présentant un hirsutisme d'apparition récente, trouve un taux de 62 µg pour 100 ml de plasma.

— Bucht [17], en 1964, au cours d'un cathétérisme gauche dans un cas de syndrome de Conn, trouve 133 µg/100 ml de plasma. La méthode employée est celle de Peterson (spectrométrie). Chez un sujet normal, cet auteur avait trouvé 56 µg/100 ml. Il conclut que l'adénome sécrétant l'aldostérone en excès produisait également du cortisol (type fonctionnel mixte).

La même année, Burger [15], en étudiant les taux de testostérone dans la veine surrénalienne gauche et le sang périphérique de malades hirsutes, trouve chez 5 malades, par la méthode de Peterson, les valeurs suivantes : 78 ; 27,5 ; 77 et 2 fois 6 µg/100 ml de plasma (ces deux dernières valeurs étant considérées comme non valables, les quantités de plasma recueillies étant insuffisantes).

C'est aussi en 1964 que l'Allemand Bette [12], au cours de cathétérismes bilatéraux des veines surrénaliennes chez des sujets porteurs de cardiopathies congénitales, trouve des chiffres avoisinant 10 à 14 fois les taux périphériques plasmatiques (méthode de Peterson). Les valeurs trouvées allant ainsi de 46 à 260 µg/100 ml de plasma.

En 1965 : Wieland [147] trouve chez des sujets normaux un taux de cortisol plasmatique dans les veines surrénales aux environs de 80 µg/100 ml (méthode de Peterson, cité par Bardin, en 1968 [4]).

La même année, Starer [134] rapporte un cas de syndrome de Conn d'une femme chez laquelle il trouve dans la veine surrénale gauche 432 µg de cortisol pour 100 ml de plasma, et dans le sang périphérique 34,8 µg/100 ml. (Cette femme ne présentait cependant aucun signe de syndrome de Cushing.)

Cet auteur ne précise pas la méthode utilisée.

En 1967, Melby [89] pratique chez les sujets hypertendus un cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes. Les chiffres de cortisol moyens trouvés sont de 50 µg/100 ml de plasma à droite et 66 µg/ml à gauche (méthode de Porter et Silber).

Suc [135], en 1969, trouve chez un malade atteint d'hypertension artérielle un taux de cortisol voisin de 80 µg/100 ml de plasma dans les veines surrénaliennes (méthode non précisée).

Enfin, en 1971 :

— Weinheimer [145] : chez 3 femmes atteintes d'hyperaldostéronisme primaire, pratique un cathétérisme bilatéral. Les taux de cortisol trouvés sont voisins de 45 µg/100 ml, sauf chez une malade où il trouve 162 à gauche et 172 à droite (méthode personnelle non précisée).

— Kirschner [64] : en cathétérisant les veines surrénaliennes et ovariennes de 13 femmes hirsutes pour étudier

la production des androgènes, trouve des taux de cortisol dans la veine droite surrénalienne allant de 9 à 37 µg/100 ml de plasma (moyenne 23,6 µg/100 ml) et dans la veine surrénalienne gauche, des taux allant de 8 à 83 µg/100 ml de plasma (moyenne 65 µg/100 ml [méthode fluorimétrique décrite par Spencer]).

Ainsi, nous n'avons trouvé aucun travail systématique sur les taux de cortisol plasmatique dans les veines surrénales au cours des syndromes de Cushing. Quant aux chiffres normaux, ils seraient, d'après les travaux de Wieland [147] et Bardin [4], aux alentours de 80 µg/100 ml de plasma (méthode de Peterson). Chez un sujet normal, Bucht [16] avait trouvé 56 µg/100 ml de plasma (méthode de Peterson).

TABLEAU RECAPITULATIF

Auteurs	Année	Indications (malades)	Taux de cortisol (µg/100 ml)	Méthode utilisée
BUSCH	1956	Virilisme postpubertaire	En peropératoire : 223 (à gauche)	Porter et Silber
BUSCH	1959	Hirsutisme	62 à gauche	Porter et Silber
BUCHT	1964	1 syndrome de Conn Sujet normal	133 à gauche 56	Peterson
BURGER	1964	5 hirsutismes	A gauche : 78 - 27,5 - 77 - (6) - (6)	Peterson
BETTE	1964	Cardiopathes	A gauche et à droite 46 à 260	Peterson
WIELAND	1965	Sujets normaux	Moyenne : 80 D et G	Peterson
STARER	1965	1 syndrome de Conn	432 à gauche	Peterson
MELBY	1967	6 hypertendus	Moyennes : 50 à D 66 à G	Porter et Silber
SUC	1969	1 hypertendue	80	—
WEINHEIMER	1971	3 syndromes de Conn	Moyenne chez 2 : 45 3e 162 à G et 172 à D	—
KIRSCHNER	1971	13 hirsutismes	Moyennes : 23,6 à D 65 à G	Fluorimétrie

III. — DOSAGE DU CORTISOL PLASMATIQUE

Les différentes méthodes utilisées ont successivement été les suivantes :

a) *Chromatographie sur papier :* technique de Busch [18] : 1952.

b) *Techniques colorimétriques :* elles ont été employées par Porter et Silber [129] en 1954, puis Peterson [112] (spectrométrie) en 1957.

c) *Techniques fluorimétriques :* les précurseurs ont été De Moor [34] en 1960 et Mattingley [87] en 1962. Cette méthode est reprise par Vermeulen [142] en 1964 et Spencer [133] en 1965.

d) *Enfin, la technique par radio-compétition :* c'est la plus récente. Nous la décrivons en détail dans un chapitre à part un peu plus loin. Elle sert également à doser le cortisol urinaire.

Les auteurs qui ont utilisé cette méthode sont : Murphy [103-104] (1964 et 1967), Nugent [109] (1966), Kolanowski et Pizzaro [68] (étude critique en 1968) et Loras [83] (1970).

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DU CORTISOL

I. — DEFINITION

— Rappel de la *définition de l'HORMONE :*

« C'est un messager chimique spécifique qui contribue à l'intégration morphologique et fonctionnelle des différents tissus ou organes d'un organisme.

« Synthétisées par des glandes à sécrétion interne, elles sont déversées dans les humeurs, essentiellement le sang, qui les amènera au niveau des cellules cibles » (Beaulieu [6]).

— *Le Cortisol* (composé F de Kendall, ou hydrocortisone) est l'hormone glucocorticostéroïde principale sécrétée par les glandes cortico-surrénales et formée à partir de l'acétate et du cholestérol.

Sa définition chimique exacte est le 11 B, 17, 21 trihydroxy Δ 4 prégnène 3-20 dione.

— Rappelons la définition chimique d'*une hormone stéroïde :*

- Noyau de base cyclopentano perhydro phénanthrène (squelette à 17 atomes de C).
- Atome d'O_2 en C_3.
- Double liaison en C_4 - C_5.
- Chaîne latérale en C_{17} avec les atomes C_{20} et C_{21}.

(Pour être actifs, les dérivés synthétiques devront comporter ces quatre caractéristiques.)

II. — ORIGINE

Le cortisol est sécrété essentiellement par la zone fasciculée des glandes cortico-surrénales (seules les zones fasciculées et réticulées possèdent l'équipement enzymatique complet, et notamment la 17 hydroxylase, nécessaire à la synthèse de ce corps).

Par application de la méthode de Few [40] chez des sujets normaux, Mathieu et coll. [86] ont trouvé une sécrétion journalière chez l'homme variant entre 15,5 et 20,7 mg, et chez la femme des chiffres allant de 12 à 20 milligrammes. Cette sécrétion se modifie peu avec l'âge ; chez l'enfant, rapportée au centimètre carré de surface corporelle, elle est de même ordre de grandeur que celle de l'adulte.

Il est à noter que cette sécrétion subit, chez l'homme, des fluctuations cycliques qui se répètent chaque jour, constituant un rythme nycthéméral ou plutôt un cycle veille-sommeil (Nichols [107]).

Ainsi, chez des individus normaux, le taux de sécrétion minimum se situerait entre minuit et trois heures du matin, puis s'élève progressivement pendant le sommeil pour atteindre un maximum au moment du réveil ou un peu avant.

Récemment, Hellman et coll. [55] ont montré que la moitié du cortisol sécrété par vingt-quatre heures le serait de façon discontinue, dans la deuxième partie de la nuit. L'autre moitié serait sécrétée de la même façon dans le reste de la journée, mais avec des intervalles de quiescence plus longs.

III. — TRANSPORT

La plus grande partie du cortisol sanguin se trouve dans le plasma (une petite fraction des hormones stéroïdes se trouverait dans les globules rouges, mais ceci n'a encore été que très peu étudié).

Par méthode de fluorimétrie ou de radio-compétition (Murphy [103-104]), les taux ont été évalués à :

— 16 µg/100 ml à 8 heures
— 6 µg/100 ml à 20 heures

(Kolanowski [68]).

Le cortisol se trouve sous deux formes dans le plasma : 90 à 95 % du cortisol est lié à une protéine porteuse spécifique appelée Transcortine ou C.B.G. (« corticostéroïd binding protein »). L'autre fraction libre représenterait la seule fraction métaboliquement active, puisque la seule capable de franchir l'endothélium capillaire (Sandberg [121]). Elle seule interviendrait sur l'ensemble hypothalamo-hypohysaire.

Il existe un équilibre entre la fraction de cortisol lié et la fraction libre, obéissant aux lois d'action de masse. Cette fraction libre filtre librement à travers le glomérule.

La Transcortine [100 - 122 - 124 - 6] est une α 1 glycoprotéine de poids moléculaire 52 000.

Elle présente plusieurs caractéristiques : haute affinité pour les hormones libres, faible capacité (nombre de sites de liaison) et grande spécificité (ne liant que des hormones stéroïdes avec des critères biochimiques très précis).

Ainsi, la transcortine est facilement saturable et saturée par des concentrations de cortisol peu supérieurs aux taux physiologiques. (Notons qu'à l'inverse, l'albumine est un système de liaison non spécifique liant tous les stéroïdes (grandes capacité et faible affinité.)

La transcortine lie les stéroïdes en C_{21} (et accessoire-

ment en C_{19}) avec une fonction cétone en C_3 et une double liaison en C_4 C_5. Elle lie donc essentiellement le cortisol, mais aussi la corticostérone, le composé S (ou 11 désoxycortisol), la progestérone et, plus faiblement, l'aldostérone et la testostérone.

Sa concentration plasmatique est d'environ 30 milligrammes/litre, soit trois fois plus de sites qu'il n'en faut pour lier le taux normal de cortisol... (Elle est totalement saturée pour un taux de cortisolémie de 30 à 40 µg/100 ml.) Le taux de transcortine augmente lors de la grossesse ou lors d'un traitement par des œstrogènes. On peut ainsi observer des augmentations du cortisol total plasmatique, sans augmentation de la fraction libre, donc sans manifestations cliniques d'hypercorticisme.

Dans une hypersécrétion de cortisol, comme le réalise la maladie de Cushing, la répartition physiologique est modifiée, la transcortine va être saturée, en proportion comme en valeur absolue ; il y a une augmentation de la liaison du cortisol à l'albumine, et le taux de cortisol libre augmente (Sandberg [121]).

La capacité de liaison du cortisol à la transcortine varie en raison inverse du taux de cortisolémie. Plus celui-ci augmente, plus la fraction libre devient proportionnellement plus importante (Mills, 1959 [96] - Ross, 1960 [117]).

Notons que l'affinité de la transcortine varie selon les espèces. Chez le rat, le maximum d'affinité est pour la corticostérone. Les méthodes de dosages du cortisol par radio-compétition (Murphy [101], Nugent [109]) utilisent cette propriété d'affinité sélective.

Ainsi, le rôle de cette protéine spécifique de liaison du plasma est encore mal connu. Des expériences sont en faveur d'un rôle de réservoir hormonal circulant, seule l'hormone libre accédant aux cellules du métabolisme ou des organes cibles.

Enfin, rappelons que la détermination du taux plasmatique du cortisol par la méthode de Peterson (spectrométrie) donne des valeurs comprises entre 10 et 20 µg/100 ml à 8 heures le matin (il y a un rythme circadien de la sécrétion du cortisol qui disparaît dans le syndrome de Cushing).

IV. — ACTION SUR LES DIFFERENTS METABOLISMES — ORGANES CIBLES — CONSEQUENCES D'UNE HYPERSECRETION DE CORTISOL

Le cortisol joue un rôle clé dans le contrôle du métabolisme de toutes les grandes classes de substances organiques. Il confère, à l'activité métabolique générale, la souplesse sans laquelle les équilibres élémentaires demeurent précaires (Labadie [70]).

a) *Métabolisme glucidique.*

Les expériences d'Ashmore (1960) [2], Haynes (1962, 1965) [53], Eisenstein (1964) [36], ont montré qu'il y avait un effet direct de l'hormone sur le *tissu hépatique,* stimulant la synthèse du glucose.

Le cortisol stimulerait les actions enzymatiques contrôlant les différentes étapes de l'incorporation des acides aminés dans les voies de la néoglucogénèse hépatique :

— pyruvate carboxylase,

— phosphopyruvate kinase,

— et glucose 6 phosphatase (qui libère le glucose libre circulant).

Il y a également une augmentation des réserves hépatiques en glycogène.

L'activation de ces enzymes responsables préformés n'interviendrait que pour une faible part. La stimulation des mécanismes ci-dessus évoqués procède, avant tout, d'une stimulation première de la néoformation d'enzymes

(Labadie, 1970 [71]). L'actinomycine D déprime la néoformation, tant des transaminases que des enzymes de la néoglucogénèse. La médiation de la synthèse protéinique semble ainsi certaine.

— Parallèlement, il y aurait une diminution de l'utilisation périphérique du glucose. Jedeikin et White (1958) [61], Munck (1962) [101], Morgan (1959) [98], Herman (1960) [56], Lecocq (1964) [73] et coll. ont montré une chute de l'utilisation périphérique du glucose de l'ordre de 40 %, trente minutes après le début d'une perfusion de cortisol.

En conclusion : le cortisol a un effet hyperglycémiant avec diminution de la tolérance au glucose pouvant aboutir à un diabète sucré franc dans les syndromes d'hypercortisolémie (*cf.* Diabète stéroïdien).

b) *Métabolisme lipidique.*

Havel (1959) [51] : les catécholamines qui favorisent l'élévation du taux des acides gras libres circulants, donc la mobilisation des graisses de dépôt, deviennent plus ou moins inefficaces après surrénalectomie (effet « permissif » du cortisol de l'action d'autres hormones au niveau du tissu adipeux).

Ashmore (1956) [1] : la synthèse des acides gras au niveau du foie, à partir d'acétate, est favorisée par la surrénalectomie et diminuée par le traitement au cortisol.

Pourtant, on constate, en clinique humaine, que les dépôts graisseux sont généralement diminués dans les insuffisances cortico-surrénales, alors qu'ils sont augmentés dans les hypercorticismes métaboliques.

Pour Perley (1966) [111], des altérations de l'appétit et des modifications de l'activité des cellules B (insuline) du pancréas, semblent à l'origine de ces résultats apparemment paradoxaux. (Cortisol : lipolytique et insuline : lipogénétique.)

Lebœuf et Durocher [72] pensent ainsi que la sécrétion accrue d'insuline, conséquence de l'effet hyperglycémiant du cortisol, favorise la synthèse d'acides gras et leur rétention dans la cellule adipeuse, masquant les effets directs du cortisol énoncés ci-dessus.

Une hypercortisolémie entraîne donc finalement, chez l'homme, une augmentation des dépôts graisseux.

c) *Métabolisme protéique.*

Kline (1959) [66] : la surrénalectomie diminue la libération d'acides aminés par le diaphragme du rat ; et l'administration d'extraits surrénaliens l'augmente.

Wool (1959) [150] : l'incorporation d'acides aminés marqués au C_{14}, dans les protéines musculaires, est diminuée par un traitement à la cortisone, et augmentée par la surrénalectomie.

Christensen (1960) [23], Weber (1965) [144] et Feigelson (1964 [38] ont montré que les effets du cortisol au niveau du foie semblent tout à fait opposés à ceux-ci. Ainsi, sur le *muscle,* le cortisol diminue la synthèse des protéines et augmente la protéolyse avec élévation du taux des acides aminés dans le plasma, alors qu'au niveau du *foie,* la captation tissulaire des acides aminés augmente. Ceci permettant dans le foie une synthèse de glycogène accélérée, une production d'urée augmentée et une augmentation du contenu du foie en protéines (Clark, 1953 [24] ; Silber, 1953 [128]).

Ainsi, on peut conclure que le cortisol fournit au foie, surtout aux dépens du muscle, les acides aminés nécessaires à une réorganisation enzymatique en vue de favoriser, d'une part, la néoglucogénèse et la production d'urée et, d'autre part, la synthèse de nouvelles protéines enzymatiques.

L'emploi d'inhibiteurs de la synthèse protéique (puro-

mycine) qui, effectivement, bloquent la réponse aux corticoïdes, montre que cette adaptation enzymatique dépend bien de la synthèse de nouvelles protéines. (Lebœuf et Durocher [72].)

Ceci explique certaines manifestations de l'hypercortisolémie (Crabbe [127]) :

— l'ostéoporose,

— l'atrophie musculaire,

— la fragilité des téguments (vergetures),

— les troubles de la cicatrisation,

— l'hypoprotéinémie,

— dans les urines, la négativation du bilan protidique se manifeste notamment par l'augmentation du taux de l'acide urique et de la créatinine.

Métabolisme des acides nucléiques :

Les corticoïdes inhibent l'incorporation de différents précurseurs marqués dans les acides nucléiques des structures lymphoïdes (Kit 1954 [65]). Au niveau du foie, il y a stimulation de l'anabolisme (comme pour les protéines), sans toutefois qu'il y ait variation du contenu en acide désoxyribonucléique (Silber, 1953 [128] ; Feigelson, 1964 [38]) : l'incorporation de précurseurs marqués dans les A.R.N. est accélérée par les corticoïdes (en clinique : lymphopénie des hypercortisolémies).

d) *Equilibre hydroélectrolytique - Action rénale du cortisol.*

Effet net, surtout à dose pharmacologique.

Effets sur la répartition des substances minérales, tant sur les liquides extra-cellulaires et la cellule que dans les fractions subcellulaires.

Pour Lebœuf et Durocher [72], les transferts d'électrolytes entre ces divers compartiments ou encore des phénomènes de chelation des minéraux divalents pourraient

bien représenter des phénomènes fondamentaux conduisant aux altérations du métabolisme des substances organiques dont nous venons de parler.

Le cortisol accroît le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire, ainsi que l'excrétion tubulaire maximale.

— Ainsi, à faible dose, il accroît l'excrétion du sodium par simple augmentation de la filtration glomérulaire (*cf.* effet diurétique).

— A forte dose, il facilite la réabsorption du sodium et du chlore (rétention sodique).

— Il accroît l'excrétion du potassium (Mills, 1961 [97]).

— Il diminue la réabsorption tubulaire des phosphates (Pitts, 1968 [113]) en entraînant rarement une hypophosphorémie.

Ceci explique, au cours des hypercortisolémies, la survenue possible d'une déplétion potassique avec, le cas échéant, alcalose métabolique, hypernatrémie, polyurie et polydipsie, et faiblesse musculaire (Crabbe [27]).

e) *Ajoutons enfin :*

— Les effets anti-inflammatoires et pro-infectieux du cortisol (Crabbe, 1955 [26]) expliquant le fait, qu'avant l'antibiothérapie, 50 % des malades porteurs d'hypercorticisme étaient emportés par une infection.

— L'action mal définie sur les vaisseaux contribuant à l'apparition d'une hypertension artérielle en cas d'hypercortisolémie (Gross, 1962 [45]).

— Le cortisol à dose élevée diminuerait l'absorption intestinale du calcium avec bilan négatif de ce minéral.

— Les effets sur les réactions immunitaires s'expli-

queraient par une action sur les cellules immuno-compétentes de certains tissus périphériques (Baulieu).

— Enfin, l'action sur le nombre des éosinophiles est mal expliquée.

V. — MECANISME INTIME DE L'ACTION DE L'HORMONE AU NIVEAU DE LA CELLULE CIBLE

Les cellules effectrices comportent des *récepteurs* dont les caractères sont les suivants [6] :

1° *Spécificité hormonale :* présence d'un site receveur qui va lier l'hormone de façon spécifique.

2° *Spécificité d'organe :* ce site receveur ne se trouve que dans les tissus cibles, c'est-à-dire répondant à l'hormone.

3° *Haute affinité* pour l'hormone en question.

4° *Capacité limitée :* il y aurait une limitation du nombre de sites qui pourrait permettre de restreindre la réponse cellulaire en cas d'invasion hormonale.

— *Mécanisme général :*

« Le site receveur (ou « discriminateur ») communique le message à la cellule, ce qui nécessite un mécanisme de couplage (une transduction) avec un site exécutif au niveau duquel survient la première modification cellulaire après laquelle la molécule hormonale n'intervient plus directement : la machine cellulaire développe alors automatiquement l'impulsion reçue selon un programme génétiquement déterminé » (Baulieu (E.-E.) [6]).

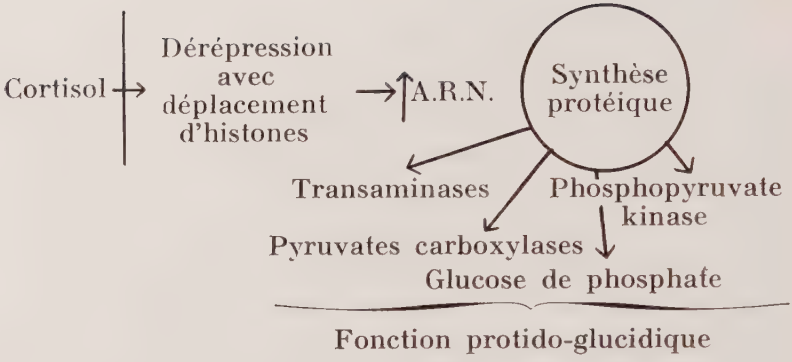
Il est important de constater que l'hormone ne fait que déclencher une réponse spécifique de la cellule, elle n'agit que pour révéler une particularité issue de la différenciation cellulaire.

— *Mécanisme particulier :*

Le cortisol libre du plasma (à la différence de certaines hormones polypeptidiques comme l'A.C.T.H.) entre dans les cellules librement. Dans les cellules-cibles, le cortisol va se lier à une protéine réceptrice faisant partie du complexe récepteur décrit plus haut. S'il ne trouve pas de récepteur spécifique, il reflue facilement hors de la cellule. Le récepteur localisé initialement en majorité, sinon en totalité, dans le cytoplasme devient secondairement partiellement *nucléaire,* après interaction primaire avec l'hormone, y réalisant une mise en place spécifique du complexe hormone-récepteur, au sein des structures du noyau (Baulieu [6]). (On ne sait pas encore si ces molécules réceptrices, liées à l'hormone, sont directement impliquées dans la réponse cellulaire ou si elles ne sont qu'un système de transfert, transmettant l'hormone stéroïde à une autre entité, afin de déclencher la réponse.)

Le cortisol, au niveau des noyaux cellulaires, entraîne une élévation du taux d'A.R.N. (Rorner [116] et Williams-Ashmon, 1965 [148]). Il y aurait une action dérépressive au stade de la filiation A.D.N.-A.R.N. Le cortisol déplacerait de leurs sites actifs, des histones (protéines basiques se trouvant dans les chromosomes, capables de reconnaître certains gènes et d'agir au stade de leur transcription en tant que répresseur). Ceci, soit par liaison compétitive, soit par l'intermédiaire d'une phosphorylation. L'histone ainsi déplacée cesserait d'exercer son action répressive normale, d'où une libération importante des formations d'A.R.N.

A noter que le parallélisme des effets sur les enzymes contrôlant la néoglucogénèse laisse à penser qu'ils doivent tous dériver d'un seul et même opéron (unité fonctionnelle génétique).



(Cortisol et métabolisme protido-glucidique.)

(Labadie [70].)

VI. — REGULATION DE LA SECRETION DU CORTISOL

1° Relations hypophyso-surrénaliennes.

— *Mise en évidence des relations hypophyso-surrénaliennes :*

Simmonds (1919) [130] : la destruction accidentelle de l'hypophyse est suivie, chez l'homme, d'une atrophie surrénalienne.

Chez un rat, hypophysectomisé, l'implantation d'hypophyse prévient l'atrophie de la cortico-surrénale (Smith, 1930 [131]).

L'atrophie de la glande porte essentiellement sur les zones fasciculées et réticulées. La glomérulée étant peu modifiée. Ces manifestations sont compensées par l'administration d'extraits antéhypophysaires (Collip [25], Moussay [57]).

Sayers [123] : l'injection d'extraits d'hypophyse provoque une diminution du contenu de la surrénale en cholestérol et en acide ascorbique.

— *Découverte et structure de l'A.C.T.H.*

Bell, 1954 [8], isole l'A.C.T.H. de porc.
Li, 1954 [77], isole l'A.C.T.H. de mouton.
(En 1963, synthèse totale de l'A.C.T.H. de porc.)
Lee et coll. [74] isolent, en 1962, l'A.C.T.H. humaine.

L'A.C.T.H. est une chaîne polypeptidique de P.M. 4 500 comportant 39 acides aminés. Cette structure varie d'une espèce à l'autre (la différence portant sur les acides aminés allant de 25 à 33). L'activité persiste si la séquence 1-24 demeure intacte.

— *Provenance de l'A.C.T.H.*

Leznoff [76] et Mc Garry [88] ont montré qu'elle provenait des cellules chromophobes à granulations gamma de l'anté-hypophyse. Cependant : réservoir ou synthèse ? (*Cf.* syndrome de Cushing = adénome basophile.)

— *Action de l'A.C.T.H. sur la cortico-surrénale.*

1° Elle stimule la production des hormones glucocorticoïdes dont la principale est le cortisol.

2° Elle diminue le contenu surrénalien en cholestérol et en acide ascorbique.

3° En quantité accrue, elle entraîne une prolifération des couches fasciculées et réticulées avec augmentation de volume de la glande surrénale.

— *Actions extra-surrénaliennes de l'A.C.T.H.*

Sont discutées :

1° Effet mélano-stimulant : Shizvme [127] a montré *in vitro* que l'A.C.T.H. purifié avait un effet mélano-stimulant sur la peau de grenouille. Il faut noter que l'A.C.T.H. a une grande ressemblance de structure avec l'hormone mélano-stimulante M.S.H. (isolée par Lerner et Lee [75]).

2° Effet lipolytique : *in vitro,* chez l'animal surrénalectomisé, il y aurait une augmentation des acides gras libres dans le sang.

— *Productions extra-hypophysaires d'A.C.T.H.* (substances A.C.T.H.-like).

Chez 37 malades, Liddle [80], en étudiant des tissus tumoraux (non hypophysaires et non surrénaliens), a montré que la substance extraite de ces tumeurs ne se distinguait pas de l'A.C.T.H. humaine. De même, le comportement biologique chimique et immunologique.

Les tumeurs pouvant produire de l'A.C.T.H. sont surtout les cancers du poumon à petites cellules et, par ordre de fréquence décroissante : les tumeurs pancréatiques, de l'œsophage, des parotides, des ovaires, du foie, des reins, du thymus, de la médullo-surrénale et du système nerveux.

— *Mode d'action de l'A.C.T.H. sur la biosynthèse du cortisol.*

1° Cette action a été étudiée par Haynes et Berthet en 1957 [52] partiellement vérifiée par Butcher [21] en 1868, au cours d'expériences *in vitro*. Cette même année, Sutherland [137] propose son concept de « second messager ».

Ainsi, l'A.C.T.H. dans le sang constituerait un « premier message » qui irait se localiser spécifiquement au niveau de la paroi cellulaire de l'organe cible, c'est-à-dire, au niveau des cortico-surrénales, provoquant l'activation d'une enzyme : l'adényl-cyclase. Celle-ci catalyse la formation d'acide adénylique cyclique — ou A.M.P. cyclique — qui lui-même jouerait le rôle d'un « second messager » qui irait déterminer à l'intérieur de la cellule, une série de réactions dont le point de départ est le cholestérol et l'aboutissant le cortisol.

Ce système enzymatique « adényl-cyclase » se localise au niveau de la membrane cellulaire externe. Il catalyse la transformation de l'A.T.P. en A.M.P. cyclique en présence de l'ion magnésium Mg^{++}.

Notons que l'A.M.P. cyclique est hydrolysé dans la cellule par une phospho-diestérase.

Les hormones, comme l'A.C.T.H., agissant par l'intermédiaire de l'A.M.P.c. doivent répondre aux trois critères de Sutherland [137] :

a) L'hormone doit stimuler *in vitro* la formation d'A.M.P.c. ;

b) L'hormone doit augmenter la concentration d'A.M.P.c. dans le tissu cible ;

c) L'effet de l'hormone doit être reproduit par l'A.M.P.c.

Nous avons vu que le cortisol (comme les hormones stéroïdes) n'agit pas par ce système. Il pénètre plutôt à l'intérieur même des cellules où il exerce son effet.

2° Une autre hypothèse, controversée, a été émise par Ferguson [39] qui pense que l'action de l'A.C.T.H. se produirait par activation du métabolisme protéique (anabolisme accru des protéines enzymatiques).

2° Relations hypothalamo-hypophysaires :

Après la description du système vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse faite par Popa et Fielding en 1930, les relations hypothalamo-hypophysaires furent confirmées par les expériences de Selye (1956) [126] puis de Degroot (1950) [33] et de Harris (1966) [50] ; ces auteurs ont montré que la stimulation du plancher du troisième ventricule chez le lapin provoque une sécrétion d'A.C.T.H. alors que la destruction de cette même région empêche l'animal de répondre à un « stress » par une libération d'A.C.T.H.

Fortier [41] a montré en 1964 que l'anté-hypophyse en l'absence d'hypothalamus, ne peut libérer qu'une faible quantité d'A.C.T.H. à un taux constant, et que l'addition

d'une lésion vasculaire (S[t] porte sup. par exemple) fait cesser la libération hypophysaire d'A.C.T.H.

— *Mise en évidence des hormones provenant de l'hypothalamus :*

1950 : Saffran et Schally [120] isolent une substance d'origine neuro-hypophysaire, différente de la vasopressine, capable de stimuler l'hypophyse *in vitro*. Ils donnent le nom de corticotropin releasing factor (C.R.F.) à cette substance.

C'est la même année que Guillemin [46-47] isole une autre substance hypothalamique capable également de provoquer une libération d'A.C.T.H. par l'antéhypophyse. Ce même auteur en 1960 [48], isole chez le rat deux substances à action C.R.F., l'une proche de l'α H.S.H., l'autre de la Vasopressine. Il énonce, à la suite de ceci, en 1964, les huit critères auxquels doivent répondre ces substances hypothalamiques pour être reconnues comme étant d'action C.R.F. véritable [49] :

1° La substance isolée doit avoir été préparée à partir d'extraits de tissu contenant des noyaux hypothalamiques ou provenant de l'éminence médiane.

2° Cette substance doit exister dans le sang du système porte hypothalamo-hypophysaire.

3° Elle doit entraîner directement la libération d'A.C.T.H. sans aucun intermédiaire. On doit donc obtenir cette stimulation lorsqu'on l'administre *in vitro* à du tissu hypophysaire séparé de l'hypothalamus.

4° Elle doit stimuler la sécrétion d'A.C.T.H.

5° *In vivo*, son administration à un animal dont les centres hypothalamiques sont détruits doit provoquer une libération d'A.C.T.H.

6° Ce médiateur ne doit avoir aucun effet sur l'animal hypophysectomisé.

7° La concentration de cette substance dans l'hypothalamus devrait varier en fonction de l'état physiologique de l'animal (repos, stress...).

8° Ce médiateur ne doit pas potentialiser les effets de l'hormone antéhypophysaire, pas plus *in vivo* qu'*in vitro*.

— *Nature des releasing factors :*

Ainsi, actuellement, on aurait trois C.R.F. :
— α 1 et α 2 C.R.F. proches de l'α M.S.H.
— β C.R.F. : proche de la vasopressine.

L'α 1 C.R.F. renferme tous les acides aminés de l'α M.S.H. dans la même séquence et comporterait trois acides aminés en plus.

L'α 2 C.R.F. aurait la même séquence que l'α M.S.H., mais posséderait un radical différent sur la sérine terminale.

Le β C.R.F. serait une molécule analogue à la lysine vasopressine (polypeptide cyclique).

— *Lieu de sécrétion :*

De Groot et Harris (1950) [33] : les facteurs hypothalamiques agissant sur la sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H. semblent provenir de l'hypothalamus postérieur.

On trouve aussi des substances à action C.R.F. dans l'éminence médiane (réservoir à R.F.).

— *Action physiologique des différents C.R.F. :*

Pour Vague et Oliver [141], ces facteurs ont d'autres actions que la simple libération d'A.C.T.H. par l'antéhypophyse. Ils agiraient en effet également sur la synthèse même de l'A.C.T.H. (Critchlow [28] - Jakobowitz [59]).

Ainsi, le β C.R.F. jouerait un rôle uniquement excrétoire (libération), les α C.R.F. interviendraient essentiellement sur la synthèse en jouant le rôle de précurseurs de

la molécule complète d'A.C.T.H. (ressemblance avec la séquence 0-13 - Bell [8]).

3° Mise en jeu de la régulation de la sécrétion du cortisol.

La sécrétion du cortisol suit les variations du taux d'A.C.T.H. dans le plasma (Berson et Yalow [9]).

Les facteurs influençant cette sécrétion d'A.C.T.H. sont de plusieurs ordres :

— Les rétro-contrôles (ou « neuro-mécanisme négatif » — feed back des anglo-saxons) ;

— Les stimulations neuro-hormonales (secondaires aux excitations extérieures et aux « stress »...) ;

— Le rythme circadien.

A) *LES RETRO-CONTROLES : long et court.*

a) *Existence d'un rétro-contrôle long :*

Mise en évidence : Ingle (1938) [58] : des extraits surrénaliens administrés à des rats de façon prolongée entraînent une atrophie surrénalienne.

Grabber [44] confirme ces résultats en clinique humaine : en effet, l'examen anatomique pratiqué au cours d'autopsies de malades qui avaient été traités pendant un mois avec des corticostéroïdes révèle une atrophie surrénalienne.

Liddle et coll. [79] confirment que cette atrophie surrénalienne est due à une baisse de la sécrétion d'A.C.T.H., et non à une action directe des extraits surrénaliens sur la glande et la biosynthèse des stéroïdes.

En conclusion, il a été prouvé que l'élévation des taux de cortisol libre plasmatique diminuerait la sécrétion d'A.C.T.H. et inversement.

Ces constatations sont à la base des épreuves de freinage par la dexaméthasone et de stimulation par la métopyrone, en exploration paraclinique humaine de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Siège de ce rétro-contrôle : Davidson [30] : l'hypothalamus jouerait un rôle tout aussi important sinon plus, que l'hypophyse.

Pour Fortier [42], la baisse du taux de cortisolémie serait perçue uniquement au niveau hypothalamique.

b) *Existence d'un rétro-contrôle court :*

De découverte récente, les expériences à son sujet sont encore peu nombreuses (Motta, Maugili et Martini [99], Szenthagothais [139]).

L'A.C.T.H. influencerait sa propre sécrétion (des tumeurs greffées sécrétant de l'A.C.T.H. empêcheraient l'augmentation de sécrétion d'A.C.T.H. par l'hypophyse qui se produit normalement après surrénalectomie). De l'A.C.T.H. exogène, administré à fortes doses, bloquerait la chute de l'A.C.T.H. hypophysaire induite par le stress chez le rat surrénalectomisé.

Pour Blanquet et coll. [13], ce système permettrait de faire varier le niveau de sensibilité de l'hypothalamus.

B) *LES STIMULATIONS NEURO-HORMONALES LA REPONSE AUX AGRESSIONS*

Selye [126] démontre en 1956 que des agressions aiguës diverses (blessures, chirurgie, brûlures, exposition au chaud ou au froid, etc.) déclenchent un ensemble d'effets communs qu'il appelle *syndrome d'adaptation* indépendants des réactions spécifiques à chaque facteur d'agression.

Ces phénomènes communs sont constitués par l'apparition d'une leucocytose avec neutropénie et éosinophilie,

d'une hyperglycémie, d'une hyperazotémie, d'une hyperuricémie, d'une diminution de la teneur des surrénales en cholestérol et en acide ascorbique, d'une diminution de la diurèse, d'une tachycardie, d'une hypertension artérielle, puis d'une augmentation du volume des surrénales, d'ulcères gastro-duodénaux et d'une involution du système thymo-lymphatique (surtout visibles chez l'animal de laboratoire). Ainsi il y a une progression dans l'expression de ce syndrome : réaction d'alarme ; puis tous les signes ci-dessus.

Des animaux privés de surrénales ne présentent pas ces divers phénomènes et meurent rapidement des suites de l'agression.

Selye, en énonçant les théories des maladies d'adaptation, a donc été le premier à démontrer que notre organisme répond à une agression quelconque par une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien, entraînant une libération accrue d'hormones surrénaliennes.

En effet :

On sait maintenant que pratiquement tous les signes énumérés par Selye sont dus à une hypersécrétion de cortisol par les surrénales, secondaire à une élévation du taux d'A.C.T.H. plasmatique (Vernikos - Daniellis [143]).

Pour Migeon [91], trois facteurs joueraient un rôle dans cette stimulation antéhypophysaire :

1° Un facteur tissulaire mettant en jeu le système parasympathique (excitation locale).

2° Un facteur humoral : l'Adrénaline sécrétée par la médullo-surrénale provoquerait la sécrétion d'A.C.T.H. et aussi celle de la vasopressine.

3° Un facteur nerveux qui interviendrait :

Soit sous forme de stress neurotrope (système nerveux périphérique excité par un traumatisme par exemple, ou système neuro-végétatif, ou organes sensoriels, ou le

psychisme) (Estep et Liddle [37] - Yallow [151]). Ceci intervenant en dehors de tout rétro-contrôle.

— *Soit sous forme de stress systématique* (volémie, équilibre hydro-électrolytique, pression osmotique).

Pour Vague [141], deux types d'agressions :
— neurogène,
— métabolique.

Donc : mécanisme non univoque.

C) *LE RYTHME CIRCADIEN*

Comme nous l'avons vu au début, il existe une rythmicité dans la sécrétion du cortisol par les surrénales.

En 1963, Ney et coll. [106] démontrent que le rythme de sécrétion du cortisol est secondaire à des variations de sécrétion d'A.C.T.H. En effet :

— Le taux plasmatique d'A.C.T.H. s'abaisse en même temps que les 17 O.H.C.S. plasmatiques chez les sujets normaux.

— Les Addissoniens recevant une perfusion constante de cortisol n'ont pas de variation du taux sanguin des 17 O.H.C.S., donc ces fluctuations nycthémérales du cortisol chez le sujet normal ne proviennent pas de changements dans l'intensité du métabolisme au cours de la journée.

— L'administration d'A.C.T.H. par perfusion constante à des sujets normaux abolit le rythme des 17 O.H.C.S.

Pour Liddle [79-81] : le rythme circadien du cortisol suit des fluctuations cycliques de sécrétion d'A.C.T.H. Celles-ci seraient dues à des variations du C.R.F. dictées par le système nerveux central.

Krieger [69] a montré que lors de lésions diverses intéressant aussi bien l'hypophyse, l'hypothalamus que le reste du cerveau, il y avait fréquemment une suppression du rythme nycthéméral de la sécrétion d'A.C.T.H.

S'il est certain que le travail, le sommeil, la lumière influencent ce rythme, on ne peut pas préciser encore le centre responsable de la régulation de ces variations cycliques.

En conclusion, on peut donc dire tout au plus que la fluctuation rythmique de la libération d'A.C.T.H. nécessite la présence d'une organisation cérébrale normale (intégrité anatomique et fonctionnelle).

Il est maintenant intéressant de noter que, dans la maladie de Cushing, il y a disparition de cette activité rythmique et que le taux de cortisolémie reste stable au cours des vingt-quatre heures.

VII. — DEVENIR DU CORTISOL

Sécrété par les surrénales, passant dans le courant sanguin où il se trouve sous forme libre et liée, nous avons vu que seul le cortisol libre pénètre dans les tissus où il agit directement.

Le métabolisme du cortisol est rapide, sa demi-vie est en effet de 60 à 70 minutes.

Le foie est l'organe où se situe la plus grande partie du catabolisme. La clearance métabolique (M.C.R.) du cortisol, au niveau du foie, est de 300 litres par jour (Beaulieu [5]).

« *M.C.R.* » : défini comme étant le volume de plasma épuré complètement et irréversiblement de l'hormone par unité de temps.

Après injection de cortisol marqué au C_{14}, on constate que 80 % de la radioactivité injectée sont éliminés le premier jour, et 100 % en 48 heures. Cette élimination est exclusivement urinaire (Beaulieu [5]).

Le devenir du cortisol peut se résumer ainsi :

— Une partie est éliminée dans les urines sans aucune transformation (cortisol libre urinaire) ;

— Une partie subit une sulfo et glycuro-conjugaison au niveau hépatique.

— Une partie est oxydée en cortisone.

— La plus grande partie subit des réductions sucessives dans le foie (une fraction de ces dérivés réduits perd la chaîne latérale et donne naissance à des 17 cétostéroïdes oxygénés en 11).

1° *Le cortisol libre urinaire :*

Le cortisol qui passe dans les urines sous forme libre est le reflet du taux plasmatique de cortisol libre, donc de la fraction métabolique active (celle qui passe directement dans les tissus). 0,5 % du cortisol sécrété est éliminé ainsi sans transformation (Daughaday [29]).

En 1967, Murphy a mis au point une méthode de dosage par radio-compétition [104-105] permettant de rendre compte de la teneur en cortisol libre des urines. Le grand intérêt de ce dosage est de faire le diagnostic différentiel entre les états d'hypercorticisme métabolique (ou syndrome de Cushing) et les états d'hypercorticisme d'entraînement que l'on voit dans les obésités (Manciet [84]).

2° *Les métabolites 17 hydroxylés :*

— Une petite partie du cortisol est sulfo ou glycuro-conjuguée ;

— Une petite partie est oxydée en cortisone ;

— La majorité des métabolites sont obtenus par des réductions successives au niveau du foie, donnant naissance à des dihydro, tétrahydro et hexahydro dérivés. (Les plus importants au point de vue quantitatif étant la tétrahydrocortisone, le tétrahydrocortisol, le 5 α tétrahydrocortisol et les hexahydro dérivés (cortol et cortolone). Tous étant surtout glycuro-conjugués au niveau de l'hydroxyl en 3 et se retrouvant dans les urines sous forme soluble.

Les tétrahydrodérivés représentent 20 à 25 % du cortisol sécrété et les hexahydrodérivés représentent 30 à 40 %.

3° *Les 17 cétoniques oxygénés en 11 :*

Ils se forment après la perte de la chaîne latérale du cortisol (action d'une desmolase). Ces corps sont les 11 cétos et 11 β hydroxy étiocholanolone. Ils représentent 2 à 3 % du cortisol sécrété.

Conclusion : *dosages dans les urines de ces métabolites.*

— La technique de Porter et Silber [114] utilisant une réaction colorée spécifique permet de doser :

— le cortisol,
— la cortisone,
— le composé S (11 désoxycortisol),
— les dérivés tétrahydrogénés (tétrahydrocortisol, tétrahydrocortisone et tétrahydro S).

Ce qui correspond à 20 à 30 % des métabolites du cortisol.

Les taux normaux moyens étant chez l'homme de 5,9 mg/24 heures et chez la femme de 4,5 mg/24 heures (Azerad et Lubetski [3]), donc en moyenne : 3 à 6 mg/24 heures).

La méthode de Noryenberski [108] :

Elle consiste en une oxydation des corticostéroïdes portant un groupement hydroxyle en 17, ce qui supprime la chaîne latérale et les transforme en 17 cétostéroïdes dosables par colorimétrie.

Cette méthode permet de doser les métabolites suivants :

— 17 hydroxy progestérone et prégnanetriol,

— 11 désoxycortisol (substance S) et tétrahydro S,

— cortisol, tétrahydrocortisol et hexahydrocortisol,

— cortisone, tétrahydrocortisone et hexahydrocortisone.

Ce qui correspond à 30 à 40 % des métabolites du cortisol.

Les taux normaux moyens étant chez l'homme de 13,1 mg/24 heures et chez la femme de 9 mg/24 heures.

— *Les dérivés du cortisol 17 cétoniques* sont actuellement analysés et dosés par chromatographie en phase gazeuse des 17 cétostéroïdes.

CHAPITRE III

Epreuves biologiques dynamiques dans la démarche diagnostique d'un sydrome de Cushing

En étudiant la physiologie du cortisol, nous avons cité différentes méthodes de dosage permettant d'affirmer un hypercorticisme métabolique :

— cortisol plasmatique,
— taux de sécrétion du cortisol,
— élimination urinaire des 17 O.H.C.S.,
— élimination urinaire des 17 cétos (et en particulier de la fraction 11 oxygénée),
— cortisol libre urinaire.

Il nous reste à étudier les épreuves biologiques destinées à situer l'étage responsable de cet hypercorticisme.

I. - LES EPREUVES DE FREINAGE DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Ces épreuves étudient l'état des mécanismes de rétrocontrôle hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Nous avons vu, en étudiant la physiologie, que l'élévation du taux plasmatique de cortisol diminue la sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H. par action inhibitrice sur les centres hypothalamo-hypophysaires.

Liddle [78], en 1956, définit un freinage par la 9 α fluoro-prednisolone, mais c'est en 1960 que ce même auteur établit les modalités des différents freinages actuellement utilisés, ainsi que Decourt et Jayle [31] qui appliquent le freinage « standard » au diagnostic des obésités avec hypercorticisme d'entraînement. Le corticostéroïde de synthèse utilisé est la dexaméthasone qui a une action freinatrice trente fois plus active que celle du cortisol.

a) Techniques utilisées :

— *L'épreuve de freinage « standard » :* on donne 3 mg par jour de dexaméthasone en comprimés pendant 5 jours. Les urines sont recueillies pendant 24 heures avant l'épreuve et le dernier jour de celle-ci.

— *Le freinage fort* (Liddle) sera entrepris deux jours après le précédent si celui-ci n'a aucune action sur les taux d'hormones. On donne alors 8 mg par jour de dexaméthasone pendant 2 jours.

— Depuis quelques années, certains auteurs réalisent un test de *freinage rapide* : (Bethge M. (1966) [10], Pavlatos F. C. (1965) [110], Wood J. B. (1965) [149]).

La veille, on dose le cortisol plasmatique, puis on donne 1 mg de dexaméthasone à minuit. Le lendemain matin à 8 heures, on réalise un nouveau dosage du cortisol plasmatique.

b) Résultats :

— *Le freinage « standard » :* chez le sujet normal et chez les sujets obèses avec un certain degré d'hypercorticisme d'entraînement, il y a un *effondrement* des 17 O.H.C.S. urinaires. Dans le syndrome de Cushing, ce freinage est négatif.

— *Le freinage fort :* il y a, dans la maladie de Cushing (hyperplasie bilatérale des surrénales) un freinage partiel. Ainsi, Liddle avait trouvé, dans 16 cas d'hyperplasie sur 27,

une chute de plus de 50 % des 17 O.H.C.S. urinaires (dans les 11 autres cas, il y avait également une chute, mais moins importante).

En cas d'adénome unilatéral (où on constate souvent une atrophie de la glande contro-latérale), de polymicro-adénomatose (DE GENNES, 1970 [32]), ou de carcinome surrénalien, il n'y a aucune chute des 17 O.H.C.S. urinaires par cette méthode.

Ces freinages sont bien sûr également négatifs en cas de tumeur hypophysaire ou de tissu néoplasique ectopique sécrétant de l'A.C.T.H.

— *Avec le freinage « minute »* (1 mg), le cortisol plasmatique doit normalement devenir inférieur à 10 µg/100 ml.

II. – LES EPREUVES DE STIMULATION PAR L'A.C.T.H.

C'est la première en date des épreuves fonctionnelles (THORN).

a) *Technique :* le soir à 20 heures, on injecte 120 U.I. d'A.C.T.H. retard en injection intramusculaire et le lendemain matin à 8 heures : 120 U.I. également. On recueille alors les urines de vingt-quatre heures (avant et après stimulation).

b) *Résultats :* normalement le taux des 17 O.H.C.S. dans les urines doit augmenter de 100 à 200 %.

- En cas d'hyperplasie bilatérale caractérisant les syndromes de Cushing d'origine haute, il y aurait une réponse positive sur les taux de cortisol plasmatique et de 17 O.H.C.S. urinaires (Ross, 1966 [118] et SOFFER, 1957 [132]).

Dans tous les autres cas : aucune réponse.

- Cependant de l'A.C.T.H. injecté à fortes doses et

de façon prolongée pourrait réveiller le tissu cortico-surrénalien atrophié en cas d'adénome bénin et produire ainsi une élévation des taux hormonaux (De Moor, 1965 [35]).

III. — LE TEST A LA METOPIRONE :

a) *Principe.* — La métopirone inhibe la 11 β hydroxylation et empêche ainsi la biosynthèse du cortisol (ainsi que de l'aldostérone et de la corticostérone). Cette baisse de sécrétion de cortisol produit par l'intermédiaire du servo-mécanisme hypothalamo-hypophyso-surrénalien une augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H. Cette sécrétion accrue d'A.C.T.H. entraîne de la part des surrénales une sécrétion accrue de 11 désoxycortisol (substance S) et de ses dérivés, dosés par la méthode de Porter et Silber.

b) *Technique.* — On recueille les urines de vingt-quatre heures pour avoir les taux de base des 17 O.H.C.S. Puis on donne 750 mg de Métopirone (3 comprimés) toutes les quatre heures pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. On recueille le dernier jour de l'épreuve et le jour suivant les urines de vingt-quatre heures sur lesquelles on applique la méthode de Porter et Silber.

c) *Résultat.* — Normalement, les taux urinaires de 17 O.H.C.S. doivent au minimum doubler par rapport aux taux de base (200 à 300 %).

En cas d'hypercorticisme, une réaction légèrement positive serait en faveur d'une maladie de Cushing (hyperplasie bilatérale) (Crabbe [27]).

N. B. — Ceci peut s'expliquer par le fait que l'hyperplasie bilatérale de la maladie de Cushing résulte d'une exposition prolongée du cortex surrénalien à des doses légèrement supérieures à la normale d'A.C.T.H. plasmatique (Givens, 1962 [13]). Et la sensibilité du feed back serait

émoussée (ce qui explique que seul le freinage fort entraîné une réponse).

Le ralentissement de production du cortisol par les surrénales (dû à la Métopirone) détermine ainsi une réponse antéhypophysaire (Crabbe [27]). Le cortex surrénal dans la maladie de Cushing amplifierait remarquablement les faibles fluctuations de la teneur du sang en A.C.T.H.

IV. - EXPLORATION DU NIVEAU HYPOTHALAMIQUE. LA MALADIE DE CUSHING

Pour Heinbecker (1944) [54] et Klotz (1968) [67], dans la maladie de Cushing il y aurait une sécrétion accrue de C.R.F.

Les centres hypothalamiques ne réagiraient plus alors à des stimuli tels que l'hypoglycémie provoquée par insuline ou les pyrogènes (Bethge, 1969 [11] - James, 1968 [60]).

Tucci (1962) [140] a trouvé chez de tels patients une réponse antéhypophysaire à une injection à dose pharmacologique de Lysine vasopressine. Or, ce stimulus agirait au niveau des noyaux hypothalamiques plutôt que directement sur les cellules antéhypophysaires sécrétant l'A.C.T.H. (Bethge, 1966 [10]).

En conclusion. — L'on peut donc affirmer qu'il y a des modifications complexes du fonctionnement des centres hypothalamiques dans la maladie de Cushing qui seraient responsables de la disparition de la périodicité physiologique, de la résistance au freinage, de la médiocre réaction à la suspension de la sécrétion cortico-surrénalienne du cortisol (Métopirone) et d'une réponse atténuée ou même absente au « stress ».

CONCLUSION SUR CES EPREUVES (6)

Etiologies des syndromes d'hypercorticisme métabolique	Freinage standard	Freinage fort	Stimulation par A.C.T.H.	Test a la Métopirone
Adénome unique de la surrénale	—	—	±	±
Adénomes multiples des surrénales	—	—	±	±
Carcinome surrénalien	—	—	—	—
Hyperplasie bilatérale des surrénales (maladie de Cushing)	—	+	+	+
Adénome hypophysaire	—	—	variable	variable
Tumeur néoplasique ectopique sécrétant de l'A.C.T.H.	—	—	variable	variable

\+ réponse positive.
— réponse négative.
± réponse faible.

CHAPITRE IV

Dosage du cortisol plasmatique par méthode de radio-compétition

Nous avons cité les différents auteurs qui ont pratiqué cette technique dans le chapitre consacré à l'historique.

La méthode que nous avons utilisée pour doser le cortisol plasmatique dans les veines surrénaliennes de nos 7 malades est celle décrite par Murphy en 1964 et 1967, destinée à doser le cortisol plasmatique dans le sang périphérique.

I. — PRINCIPE DE LA METHODE

Cette méthode est fondée sur la compétition qui existe entre le cortisol présent dans le plasma (que nous avons à doser) et la corticostérone marquée au tritium, vis-à-vis des sites de liaison de la protéine de transfert plasmatique spécifique du cortisol (transcortine ou C.B.G. - *cf.* chapitre de physiologie).

On utilise en effet la corticostérone tritiée de haute activité spécifique de préférence au cortisol tritié. L'affinité de la corticostérone pour la transcortine étant moindre, elle sera plus facilement déplacée des sites de fixation par le cortisol. L'équilibre s'établit entre la corticostérone tritiée et le cortisol libre et les mêmes hormones liées à la transcortine.

On adsorbe les hormones libres sur du florisil et on mesure la radioactivité restée liée à la transcortine. Cette radioactivité diminue proportionnellement à l'augmentation du cortisol plasmatique à doser. Ainsi, à un taux élevé de cortisol plasmatique, correspondra une quantité de radioactivité minime.

II. — TECHNIQUE.

A) Opérations préliminaires :

— La transcortine est obtenue à partir du plasma de femmes traitées par des œstro-progestatifs ou de sujets normaux ayant au préalable subi un freinage par la Dexaméthasone.

— Une gamme étalon de cortisol est ensuite préparée.

B) Dosage :

— Il se pratique en trois étapes : l'extraction du cortisol plasmatique, la réaction de compétition au niveau de la protéine de transfert entre le cortisol extrait et la corticostérone tritiée et l'adsorption de la corticostérone radioactive par le florisil.

a) *L'extraction.* — Le cortisol plasmatique est obtenu à partir d'un échantillon de sang qui a été prélevé, pour notre travail, dans les veines surrénaliennes.

— Sérum + alcool = centrifuger.

— Recueillir le surnageant en quantités croissantes à faire évaporer dans trois tubes qui recueillent ainsi le résidu de cortisol.

b) *La réaction de radio-compétition.* — On met en présence la transcortine saturée par de la corticostérone tritiée d'une part avec le cortisol des différents tubes et de la gamme étalon, et, d'autre part, avec les trois tubes correspondant au cortisol plasmatique du malade.

On laisse incuber à 45 °C (5 minutes) et on refroidit à + 4 °C (10 minutes).

c) *Séparation et comptage.* — On ajoute un adsorbant : le florisil ; on agite les tubes pendant deux minutes et on prélève une petite quantité de surnageant que l'on met dans un flacon de comptage avec la solution scintillante.

La radioactivité est ensuite mesurée par un compteur bêta à scintillation liquide.

On établit ainsi la courbe étalon et on en déduit la valeur du cortisol plasmatique du sujet.

III. — RESULTATS NORMAUX

Avec cette méthode, on trouve dans le sang périphérique des valeurs allant de 8 à 25 µg pour 100 ml de plasma (avec une moyenne de 15 µg/100 ml).

Dans les veines surrénales, les chiffres normaux sont environ sept à huit fois plus élevés, soit des valeurs allant de 70 à 120 µg pour 100 ml de plasma.

Chez une malade atteinte d'hyperpilosité, avec des chiffres normaux de cortisol plasmatique et de 17 O.H.C.S. urinaires, nous avons trouvé : veine surrénalienne droite = 93 µg/100 ml et veine cave inférieure = 19 µg pour 100 ml.

IV. — SPECIFICITE

La spécificité de cette méthode n'est pas stricte (elle est relativement moindre que celle des techniques fluorimétriques).

En effet, en plus du cortisol, on dose :

- la corticostérone,
- la 11 désoxycorticostérone,
- le 11 désoxycortisol (composé S),
- la progestérone,
- et la 17 α OH progestérone.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

Chez 7 malades présentant des signes d'hypercorticisme métabolique, un cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes a été pratiqué dans le service du Professeur TAVERNIER pour obtenir des prélèvements sanguins étagés et une phlébographie. Dans les échantillons de sang, ainsi recueillis, nous avons dosé le cortisol plasmatique par la méthode de radiocompétition décrite précédemment.

Rappelons les taux hormonaux moyens trouvés chez un sujet normal avec les méthodes que nous avons utilisées.

SUBSTANCES DOSÉES	VALEURS NORMALES	MÉTHODES
17 O.H.C.S. urinaires	3 à 6 m/24 heures.	Porter et Silber.
17 cétos urinaires.	Femmes : 6 à 12 mg/24 heures. Hommes : 12 à 18 mg/24 heures.	Zimmerman.
11 oxy 17 cétos urinaires	0,5 à 2 mg/24 heures (20 à 30 % des 17 cétos totaux).	Chromatographie des 17 cétos urinaires.
Cortisol plasmatique	16 $\pm$ 5 µg/100 ml	Peterson.
Cortisol urinaire.	30 à 120 µg/24 heures.	Murphy.
Sécrétion du cortisol	12 à 20 mg/24 heures.	Few.
Cortisol dans les veines surrénaliennes	70 à 120 mg/100 ml.	Radio-compétition.

OBSERVATION N° 1

M. B..., vingt-trois ans. Agent commercial (orphelin, a été élevé par une mère « castratrice », autoritaire).

— *Clinique.* — Le début des troubles remonte à un an. Cet homme voit progressivement son poids augmenter (prise de 14 kilos). Au cours de cette même période apparaît une asthénie qui va finir par gêner le malade considérablement dans ses activités professionnelles, ainsi qu'une labilité émotionnelle avec nervosité inhabituelle. Son médecin découvrant une hypertension artérielle avec minima à 11 l'adresse dans le service.

A son entrée, le 23 février 1971, l'examen constate l'obésité (86 kg pour 1,74 m) à répartition facio-tronculaire, avec faciès lunaire et érythrose faciale. Cette obésité contraste avec une amyotrophie prédominant au niveau des cuisses. On note aussi des vergetures pourprées importantes qui couvrent le tronc et la racine des membres. La tension artérielle est à 18/11,5.

— *Les examens biologiques confirment le syndrome de Cushing, suspecté devant cet aspect clinique.*

a) *L'hyperglycémie provoquée* est perturbée (glycémie de base à 0,85 gramme/litre, flèche de 0,93 g et retour à la glycémie de base en 2 h 30).

— La kaliémie est à 3,5 mEq/l — La R.A. à 67 vol.

b) *Les dosages hormonaux :*

- 17 O.H.C.S. urinaires : 26 mg/24 h.
- 17 Cétos urinaires : 36 mg/24 h (avec 17,9 mg/24 h de 11 oxys).
- Cortisol plasmatique : 20 µg/100 ml.
  Cortisol libre urinaire : 880 µg/24 h.
  Sous freinage standard les 17 O.H.C.S. passent à 18 mg/24 h (ce qui peut être considéré comme négatif : l'abaissement n'atteint pas 50 %).

(Le bilan thyroïdien est normal.)

- *Radiologie :*

- La selle turcique est normale.

— Le rétro-pneumo-péritoine montre une hyperplasie bilatérale des glandes surrénales.

— Le cathétérisme nous permet de confirmer ceci par la phlébographie : « signes d'hyperplasie surrénale bilatérale prédominant à gauche ».

— Quant aux dosages du cortisol plasmatique, ils donnent les valeurs suivantes :

Veine surrénalienne droite	: 1 080 µg/100 ml
Veine surrénalienne gauche	: 1 012 µg/100 ml
Veine cave inférieure	: 164,5 µg/100 ml

Ainsi, devant la concordance des arguments cliniques, biologiques et radiologiques, on pose le diagnostic de maladie de Cushing. L'intervention (Professeur Fontan) et l'examen anatomo-pathologique qui suit (Professeur Léger) confirment l'hyperplasie surrénale bilatérale de la fasciculée.

Evolution. — M. B... sort du service, équilibré avec 30 mg d'hydrocortisone. Au mois d'août 1971, on ajoute à ce traitement substitutif 1 comprimé de Fludrocortisone (Florinef).

Les signes de la série cushingoïde vont très vite disparaître. Seule persiste une tension artérielle un peu élevée (minima à 10). De ce fait, on diminue un peu la dose d'hydrocortisone (on passe à 20 mg).

Cet homme est actuellement en bonne santé.

OBSERVATION N° 2

M^me^ L... (Marie-Thérèse), vingt-sept ans.

A commencé sa maladie par un syndrome dépressif avec composante anxieuse très importante, nécessitant une hospitalisation en milieu psychiatrique. Le traitement (Anafranil et sismothérapie) n'amène qu'une amélioration transitoire, car, quelques jours après, une tentative de suicide motive une

nouvelle hospitalisation en décembre 1970 (Centre Jean Abadie, service du Professeur Bergougnan).

Cliniquement. — Cette malade qui est aménorrhéique (et chez qui on constate une galactorrhée) présente une adiposité facio-tronculaire (70 kg, 1,63 m) avec faciès lunaire, érythrose faciale, séborrhée et acné. On note aussi un hirsutisme, une amyotrophie quadricipitale et des vergetures pourpres sur les flancs.

La prise de tension artérielle révèle des chiffres normaux (13/7).

On pense à un syndrome de Cushing avec manifestations psychiatriques inaugurales et majeures et on demande un bilan paraclinique.

La biologie confirme l'impression clinique.

— La glycémie à jeun est à 0,95 g/l. Il n'a pas été fait d'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

— Kaliémie : 4,7 mEq/1 (R.A. : 33 mEq/1).

— 17 O.H.C.S. urinaires : 12,8 mg/24 h.

— 17 cétos urinaires : 8,5 mg/24 h (avec 3,2 mg/24 h de 11 oxys).

Après freinage standard, on trouve des 17 OH à 10,5 mg/24 h (négatif).

— Le cortisol plasmatique est de 20 µg/100 ml.

— Le cortisol urinaire : 306 µg/24 h.

(Le bilan thyroïdien est normal.)

La radiologie. — Elle nous permet d'écarter une cause haute : selle turcique et cisternographie normales (la cisternographie a été pratiquée devant l'association d'une galactorrhée à l'aménorrhée).

La phlébographie surrénalienne ne révèle apparemment aucune anomalie.

Les prélèvements sanguins pour le dosage du cortisol n'ont pu être faits que dans la veine surrénalienne gauche : 1 125 µg/100 ml et dans la veine cave inférieure : 20,9 µg/100 ml.

On décide l'intervention chirurgicale (19 décembre 1970) (Dr Lehman) et on découvre une hypertrophie nette des deux

glandes surrénales (en peropératoire : cortisol plasmatique dans la veine surrénale gauche : 852 µg/100 ml).

L'examen anatomo-pathologique montre une hyperplasie nette de la fasciculée.

Evolution. — La malade vient dans le service du Professeur Rivière, le 26 décembre 1970, pour équilibrer sa thérapeutique substitutive.

Elle sort avec 30 mg d'hydrocortisone et 2 comprimés de Fludrocortisone.

Dans les suites immédiates, on note une petite amélioration psychique. La galactorrhée a disparu, mais l'aménorrhée demeure.

On la revoit en consultation en février 1971 et on note une véritable transformation : amélioration tant sur le plan somatique que psychique. Les règles sont revenues spontanément. L'hyperpilosité s'atténue. La tension artérielle est à 12/6.

Cette malade est suivie régulièrement depuis et, pour le moment, elle est en bonne santé (le cliché de la selle turcique, le champ visuel et le fond d'œil sont normaux).

OBSERVATION N° 3

Mme M... (Paulette), quarante-cinq ans.

Avait été adressée en novembre 1964 au Professeur Dubourg pour un tableau clinique de syndrome de Cushing typique. Devant un rétropneumopéritoine montrant une surrénale gauche augmentée de volume, l'intervention est décidée et on pratique une surrénalectomie gauche.

En juin 1965 (7 mois après), le poids a diminué, mais la tension artérielle reste élevée (24/12) avec des céphalées importantes. L'hyperglycémie provoquée est alors de type

paradiabétique et les éliminations stéroïdiennes sont élevées (17 OH : 9,6 mg/24 h et 17 cétos à 13,5 mg/24 h).

Des traitements médicaux avec l'OP'DDD, entre 1965 et 1971, n'amènent que de discrètes améliorations.

Les signes de la série cushingoïde qui s'étaient atténués vont alors s'accentuer. C'est ainsi que la malade entre dans le service en mars 1971.

Cliniquement. — Son poids est de 75,5 kg pour 1,60 m environ avec répartition facio-tronculaire de cette adiposité. Elle présente un faciès lunaire avec érythrose faciale, un hirsutisme. On note aussi une amyotrophie et des lombalgies.

Il n'y a pas de troubles des règles. On trouve quelques vergetures pourprées. La tension artérielle est à 23/13.

La biologie montre :

— Hyperglycémie provoquée : glycémie de base à 0,89 g/l avec flèche à 1,05 g et retour à la valeur de base en plus de 4 heures.

— Kaliémie : 5 mEq/l et R.A. : 31 mEq/l.

— 17 OH CS urinaires : 19,8 mg/24 h.

— 17 cétos urinaires : 16,2 mg/24 h (chromatographie non faite).

Après freinage fort (Liddle), on trouve 16,6 mg/24 h de 17 OH CS et 11,3 de 17 cétos (donc : négatif).

— Le cortisol plasmatique n'a pas été dosé.

— Le cortisol urinaire est à 1 350 µg/24 h.

(Le bilan thyroïdien est normal.)

Radiologie :

Selle turcique normale.

— Aucune exploration spéciale n'a été faite (la malade n'ayant plus qu'une glande surrénale).

Ainsi on conclut à un hypercorticisme métabolique non freinable chez une femme déjà opérée il y a 7 ans par surrénalectomie gauche.

A l'intervention (Dr Lehman), on découvre une surrénale droite volumineuse que l'on enlève. Le taux de cortisol

dans la veine surrénalienne droite, en peropératoire, est de 850 µg/100 ml.

L'examen anatomo-pathologique (Dr Carles) montre qu'il s'agit d'une hyperplasie très importante de la fasciculée avec organisation adémateuse de celle-ci.

Evolution. — Cette malade est équilibrée avec 20 mg d'Hydrocortisone et 2 cp de Fludrocortisone.

Les signes de la série cushingoïde vont disparaître. Seule persiste une hypertension artérielle qui pose des problèmes (on ajoute au traitement substitutif 2 cp de Népressol et 1 cp d'Ismeline).

Cette malade est hospitalisée le 31 juillet 1971 pour faire un bilan. Tout va bien sur le plan endocrinologique, mais la tension artérielle est toujours élevée (20/11) avec un fond d'œil au stade II, une clearance de l'urée égale à 37 ml/mn et de la créatinine égale à 46 ml/mn.

Cette malade est actuellement régulièrement suivie. Elle présente toujours une hypertension artérielle (on diminue un peu la dose de fluodrocortisone).

OBSERVATION N° 4

Mme V... (Suzanne), quarante-cinq ans.

A. — A été hospitalisée une première fois dans le service en avril 1966 pour une prise de poids de 18 kg en deux ans et demi (45 → 63 kg). Elle se plaint de céphalées et de lombalgies.

A l'examen. — On trouve une adiposité modérée localisée au tronc et au visage qui est bouffi et érythrosique.

Au niveau de la face et des bras, il y a un hirsutisme. Un certain degré d'amyotrophie des membres est à remarquer, et il y a sur les flancs des vergetures pourprées.

La tension artérielle est à 13/9.

La biologie montre :

— Hyperglycémie provoquée : glycémie de base : 0,92 g/l avec flèche : 0,72 g — retour à la valeur de base en plus de deux heures trente.

— Kaliémie : 4,3 mEq/l — R.A. : 58 vol.

— Dosages hormonaux :

- 17 O.H.C.S. urinaires : 10,2 mg/24 h.
- 17 cétos urinaires : 24 mg/24 h.

Le freinage standard est négatif (17 O.H. à 9,2 et 17 cétos à 23).

— Le cortisol plasmatique est à 19,5 µg/100 ml.

(Le bilan thyroïdien est normal.)

La recherche d'une étiologie de cet hypercorticisme s'avère difficile.

Radiologiquement. — Il y a un discret élargissement de la selle turcique, mais cette anomalie est rejetée après cisternographie.

Le rétropneumopéritoine ne montre qu'une surrénale droite discrètement augmentée de volume.

De janvier 1967 à mars 1967, M^me^ V... est traitée par l'OP'DDD.

En mars 1968, elle subit une radiothérapie hypophysaire.

B. — *La malade est revue en janvier 1971 dans le service.*

Sur le plan clinique. — Rien de nouveau (en particulier : poids identique : 62 kg et tension artérielle à 12/8).

Résultats biologiques :

- 17 O.H.C.S. urinaires : 6,3 mg/24 h.

  17 cétos urinaires : 13,2 mg/24 h (avec 4,8 mg de 11 oxys soit 44,8 %).

Après freinage standard : 17 O.H. à 7,8 mg et 17 cétos à 16 mg (donc toujours négatif).

- Le cortisol urinaire est à 249 µg/24 h.

Radiologie. — La selle turcique est inchangée.

On pratique un cathétérisme des veines surrénaliennes : la phlébographie montre une augmentation de volume de la surrénale gauche et les taux plasmatiques de cortisol sont :

- Veine surrénale gauche : 738 µg/100 ml.
- Veine surrénale droite : 906 µg/100 ml.
- Veine cave inférieure : 41,5 µg/100 ml.

Au total. — La clinique et les explorations surrénaliennes statistiques et dynamiques sont en faveur d'une maladie de Cushing.

L'intervention envisagée (surrénalectomie bilatérale) est refusée par la malade.

OBSERVATION N° 5

M^lle^ B... (Françoise), dix-sept ans et demi.

A) Est adressée dans le service en septembre 1970 par le Professeur Texier qu'elle avait consulté pour des troubles dermatologiques.

Clinique. — Chez cette jeune fille qui est aménorrhéique depuis juillet 1968, on note :

- Une adiposité facio-tronculaire avec alourdissement des traits du visage contrastant de façon paradoxale avec un amaigrissement de 6 kg (46 kg pour 1,57 m) ;
- Une fatigabilité musculaire avec amyotrophie ;
- Une érythrose faciale avec atrophie cutanée, une aggravation récente d'une acné et des ecchymoses ;
- Un hirsutisme important au niveau de la face, du dos, de la racine des cuisses et des membres inférieurs ;
- La tension artérielle est à 14/10 ;
- Le reste de l'examen ne révèle aucune autre anomalie (en particulier on ne trouve pas de vergetures pourprées).

On conclut, sur cet aspect clinique, à un syndrome de Cushing.

Biologie :

- La courbe d'hyperglycémie provoquée est pathologique : taux de base 0,64 g/l — Flèche de 0,56, avec retour à la valeur de base en quatre heures.
- La kaliémie est normale.
- 17 O.H.C.S. urinaires : 22 mg/24 h.
- 17 cétos urinaires : 20 mg/24 h (avec 11 mg de 11 oxys).

Le freinage fort donne les chiffres suivants :

— 17 O.H.C.S. : 11,3 mg/24 h.

— 17 cétos : 9,4 mg/24 h.

(donc partiellement positif — ce qui est en faveur d'une maladie de Cushing).

- Cortisol plasmatique : 19,8 µg/100 ml.
- Cortisol urinaire : 774 µg/24 h.

Radiologie. — La selle turcique est normale (ainsi que le fond d'œil et le champ visuel).

- Un rétropneumopéritoine couplé à une U.I.V. montre une surrénale droite normale et une surrénale gauche mal visualisée.
- Le cathétérisme des veines surrénaliennes donne les résultats suivants :

— La phlébographie montre une augmentation de volume de la surrénale gauche ;

— L'opacification n'a pu être réalisée à droite.

Les taux de cortisol sont :

— Veine surrénale gauche : 166 µg/100 ml.

— Veine surrénale droite : 10,6 µg/100 ml.

— Veine cave inférieure : 16 µg/100 ml.

Devant ce bilan radiologique, on se décide à une surrénalectomie gauche.

L'examen anatomo-pathologique montre une hyperplasie développée au niveau de la fasciculée.

B) La malade est suivie en consultation. Le tableau clinique reste inchangé, et devant la survenue d'un syndrome

dépressif, on décide une nouvelle hospitalisation en *novembre 1970.*

Le bilan biologique est le suivant :

— 17 O.H.C.S. urinaires : 11,6 mg/24 h ;
— 17 cétos urinaires : 17,7 mg/24 h ;
— cortisol plasmatique : 21,25 µg/100 ml ;
— cortisol urinaire : 423 µg/24 h.

Ces chiffres sont donc encore élevés.

On attend quatre mois et on reconvoque la malade :

C) *En mars 1971 :*

— L'état clinique est toujours inchangé ;
— Le bilan hormonal est le suivant :
  • 17 O.H.C.S. urinaires : 12,70 mg/24 h ;
  • 17 cétos urinaires : 14,70 mg/24 h (avec 0,75 mg de 11 oxys) ;
  • cortisol plasmatique : 32 µg/100 ml ;
— Après freinage fort :
  • 17 O.H.C.S. urinaires : 28 mg/24 h ;
  • 17 cétos urinaires : 11,20 mg/24 h ;
  • cortisol urinaire : 465 µg/24 h.

Ainsi, seul le cortisol urinaire s'abaisse lors de cette épreuve.

On décide d'enlever la surrénale restante.

La surrénalectomie droite est suivie d'un examen anatomopathologique qui montre une glande augmentée de volume où on note une hyperplasie de la fasciculée.

En peropératoire, on a cathétérisé la veine surrénalienne droite. On trouve deux branches.

Les taux de cortisol sont les suivants :

— Veine surrénalienne droite (1) ..... 432 µg/100 ml
— Veine surrénalienne droite (2) ..... 135 µg/100 ml

Trois mois après cette intervention, tous les signes de la série cushingoïde ont régressé ou disparu. Les règles sont revenues avec l'opothérapie substitutive.

OBSERVATION N° 6

M^me^ G... (Monique), trente-six ans.

Est adressée dans le service le 20 décembre 1971 par son médecin pour bilan surrénalien devant des signes évoquant un syndrome de Cushing.

L'interrogatoire est difficile. Cette malade présente une logorrhée, est assez confuse et passe d'un sujet à un autre sans raison.

— Le début des troubles semble remonter en *1961* où, à la suite d'une grossesse suivie d'un accouchement difficile au huitième mois, elle présente des troubles psychiatriques (asthénie, insomnie, état dépressif) qui vont nécessiter une hospitalisation durant laquelle elle va subir plusieurs électrochocs.

A cette même période s'installent des troubles menstruels (pollakiménorrhée) et une prise de poids dont aucun régime ne peut définitivement venir à bout.

— *En novembre 1968.* — A la suite d'une nouvelle grossesse, on note une nouvelle prise pondérale et un nouvel épisode de pollakiménorrhée qui sera traitée par des œstro-progestatifs. Les règles redeviendront normales par la suite.

A cette même époque, la malade commence à s'inquiéter d'un hirsutisme qui va croissant. On note aussi l'apparition de vagues lombalgies.

— *En juin 1969,* la malade perd son mari, sous ses yeux (noyade accidentelle).

— *En 1970,* à l'hirsutisme s'associe une érythrose faciale. Pour ces troubles, la malade consulte un dermatologue qui la traitera sans succès par épilation électrique.

— *En mai 1971,* la malade devient aménorrhéique.

— *En juin 1971,* nouvel épisode psychiatrique (hallucinations, état dépressif et confusionnel) et nouvelle hospitalisation (traitement, tranquillisants et neuroleptiques).

Devant tous ces signes, son médecin pense à un syndrome de Cushing, fait pratiquer un bilan biologique (résultats non communiqués) et l'adresse dans le service.

Signalons dans les antécédents de cette malade, une luxation congénitale de la hanche droite diagnostiquée sur un cliché radiologique en 1965.

— *L'examen clinique* confirme l'adiposité de cette malade (65,5 kg pour 1,44 m) avec répartition essentiellement facio-tronçulaire contrastant avec un certain degré d'amyotrophie des membres.

Le visage est érythrosique, bouffi. Les cheveux sont gras, on remarque des golfes temporaux. L'hirsutisme est net : moustache, rouflaquettes, barbe, poils entre les seins et autour des aréoles, ligne ombilico-pubienne et face interne des cuisses

La peau est fine, luisante et présente de l'acné. Les ecchymoses sont nombreuses. On note quelques vergetures pourprées au niveau de l'abdomen. Enfin, on est frappé par une exophtalmie bilatérale moyenne et un certain degré de pigmentation mélanique.

La tension artérielle est normale à 13/9,5.

Le reste de l'examen est normal.

Ce tableau, fortement évocateur d'un syndrome de Cushing, se devait d'être exploré à fond.

— *Biologie :*

— Glycémie de base : 1 g/l — flèche à 1,2 g (avec 6 g/l de sucre dans les urines au sommet de la courbe). Retour à la valeur de base en deux heures et demie.

— Kaliémie : 4 mEq/l.

— Sodium : 144 mEq/l.

— R.A. : 28 mEq/l.

Dosages hormonaux :

— 17 O.H.C.S. urinaires : 11,1 mg/24 h ;

— 17 cétos urinaires : 23,3 mg/24 h (avec 9,25 mg de 11 oxys).

A la suite du freinage standard, nous trouvons :

— 17 O.H.C.S. : 6,3 mg/24 h ;

— 17 cétos : 9,5 mg/24 h.

(Il faut noter qu'à partir du cinquième jour de ce freinage, M^me^ G... a été réglée durant huit jours.)

— Le freinage fort abaisse les 17 O.H.C.S. à 3,9 mg/24 h et les 17 cétos à 4,5 mg/24 h.

Il est donc intéressant de noter que le freinage fort est partiellement positif.

— Cortisol plasmatique : 16 µg/100 ml.

— Cortisol urinaire : 640 µg/24 h.

En conclusion. — Ces chiffres sont en faveur d'une maladie de Cushing, mais on est un peu étonné de la réponse (faible cependant) au freinage standard.

Radiologie :

— Selle turcique normale (ainsi que le fond d'œil et le champ visuel).

— Le rétropneumopéritoine montre un décollement médiocre. « Il semble que la surrénale droite soit augmentée de volume par rapport à la gauche qui serait normale. »

- *Le cathétérisme* permet d'opacifier les deux glandes et de prélever du sang dans les veines surrénaliennes.

• La phlébographie permet d'éliminer une tumeur surrénalienne droite ou gauche. Elle met en évidence deux surrénales légèrement augmentées de volume qui s'opacifient mal (absence de parenchymographie). On peut donc penser à une hyperplasie bilatérale.

• Les dosages donnent les résultats suivants : taux de cortisolémie :

- Veine surrénalienne droite : 675 µg/100 ml.

— Veine surrénalienne gauche : 735 µg/100 ml.
— Veine cave inférieure : 84 µg/100 ml.

Au total, il semble donc évident que cette malade présente une maladie de Cushing.

La surrénalectomie bilatérale est décidée et a lieu le 23 février 1972 (Dr Mayeux).

L'intervention ne pose aucun problème. Poids de la surrénale droite : 6,80 g et poids de la surrénale gauche : 9,76 g (poids normal : 6 grammes environ).

Dosage du cortisol dans les veines surrénaliennes en per-opératoire :

— Veine surrénalienne droite : 548 µg/100 ml.
— Veine surrénalienne gauche : 630 µg/100 ml.
— Veine cave inférieure : 161 µg/100 ml.

Des fragments des deux surrénales ont été envoyés dans deux laboratoires d'anatomo-pathologie différents :

— Dr Carles : « Surrénales manifestement hyperactives (zone corticale) avec présence d'îlot adénomateux. »

— Dr Richir : « Nette hyperplasie de la réticulée avec, de plus, constitution de ce que l'on peut appeler une adénomatose éosinophile de la fasciculée. »

Evolution :

La malade sort du service le 20 mars 1972 et est alors envoyée dans une maison de repos pendant un mois. Elle semble améliorée tant sur le plan physique que psychique. A sa sortie du service, elle pèse 60 kg. Sa tension artérielle est à 14/9. Un régime hypoglucidique lui est conseillé en plus de son traitement substitutif (30 mg d'hydrocortisone et 2 comprimés de fludrocortisone).

Nous la revoyons en consultation le 21 avril 1972. Elle est très améliorée sur le plan psychique, mais elle a pris 2 kg (le régime semble ne pas avoir été suivi) et reste toujours

aménorrhéique et asthénique. La tension artérielle est à 13/9,5. Le reste de l'examen est inchangé.

En juillet 1972, l'amélioration se poursuit, la malade est plus calme, elle est réglée, sa tension artérielle est à 13/8.

OBSERVATION N° 7

M^lle C... (Dominique), seize ans.

A) Est adressée en consultation en *octobre 1971,* par son médecin pour une aménorrhée secondaire apparue brutalement à l'âge de quatorze ans, après deux ans de mentruations normales. (Dernières règles en décembre 1969). Rien n'explique apparemment cette aménorrhée. On note seulement une prise de poids concomitante de 5 kg environ, actuellement stabilisée. On ne relève aucun antécédent notable. La malade accuse des douleurs ostéoarticulaires variables (cou, tibia...).

— *L'examen* confirme une certaine adiposité de type androïde (53 kg pour 1,55 m). Les membres inférieurs sont un peu hypotrophiques, mais on ne note pas d'amyotrophie importante. Le faciès est érythrosique, bouffi. Il y a une hyperpilosité généralisée (membres, dos, ligne ombilico-pubienne et joues) s'accompagnant d'une chute des cheveux. Il n'y a pas d'hypertrophie clitoridienne. On trouve quelques vergetures pourprées sur les parois abdominales. La tension artérielle est à 14,5/10.

Des dosages hormonaux sont demandés :

17 O.H.C.S. urinaires : 8 mg/24 h.
— 17 cétos urinaires : 6,60 mg/24 h.

Chromatographie :

Androstérone : 1,40 mg (N = 1,5 à 3).
Etiocholanolone : 2 (N = 2 à 3,5).
D.H.A. : 0,50 (N = 0,25 à 1,20).
11 oxys : 2,6 (N = 0,5 à 2).

— Prégnandiol : 0,66 mg/24 h.
— Phénolstéroïdes : 12 µg/24 h.
— Prégnanetriol : traces.
— L.H. < 25 U.I./24 h.

On pratique alors une épreuve de stimulation-freinage (Jayle), épreuve de freinage standard par la dexaméthasone, avec une injection de 5 000 U.I. de H.C.G. aux premier, troisième et cinquième jours.

Les résultats sont les suivants :
— 17 cétos urinaires : 2,10 mg/24 h.

Chromatographie :
Androstérone : 0,40 mg.
Etiocholanolone : 0,54.
D.H.A. : traces.
11 oxys : 0,90.

— 17 O.H.C.S. urinaires : 4,30 mg/24 h.
— Prégnandiol : 0,37 mg/24 h.
— Phénolstéroïdes : 18 µg/24 h.
— Prégnanetriol : 1,10 mg/24 h.

Ces résultats n'expliquant pas les choses, on propose une hospitalisation à la malade pour pratiquer un nouveau bilan et une cœlioscopie.

B) Elle rentre dans le service le *20 décembre 1971.*

Les examens de routine sont normaux (sauf une V.S. à 35/67).

Les dosages hormonaux donnent les résultats suivants :
— 17 O.H.C.S. urinaires : 7 mg/24 h.
— 17 cétos urinaires : 9,5 mg/24 h (avec des 11 oxys augmentés : 4,95 mg/24 h).
— L.H. : 25 U.I./24 h.
— Prégnanetriol : 1,50 mg/24 h.
— Testostérone plasmatique : 66 mg/100 ml.

La selle turcique est de petite taille, mais sans lésion.

La cœlioscopie (Docteur Brun) :

— T.R. sous anesthésie générale « utérus hypotrophique, mais de longueur à peu près normale ».

— Cœlioscopie : « Confirmation de l'hypotrophie utérine. Les trompes sont normales. Les ovaires (2 cm × 1 cm) présentent une dystrophie kystique sans déformation de la surface qui reste blanche. Ces ovaires sont mous.

En conclusion. — Ovaires hypostimulés. »

Devant les chiffres hormonaux un peu élevés (en particulier les 11 oxys 17 cétos), on décide de pratiquer un bilan surrénalien complet lors d'une nouvelle hospitalisation.

C) *Le 29 février 1972,* l'examen ne montre rien de plus. La tension artérielle est de 12/9.

— Biologie :

— Kaliémie : 4 mEq/l — R.A. : 30,8 mEq/l.

— Hyperglycémie provoquée : glycémie de base : 0,64 G/l, flèche de 0,73 g avec retour à la normale en plus de quatre heures. (Pas de sucre dans les urines.)

Au cours de cette épreuve on a dosé les taux d'*insulinémie* :

témoin : 41 µU/ml,
30 minutes : 72 µU/ml,
60 minutes : 70 µU/ml,
90 minutes : 57 µU/ml,
2 heures : 94 µU/ml,
3 heures : 71 µU/ml,
4 heures : 42 µU/ml.

— Dosages hormonaux :

- 17 O.H.C.S. urinaires : 10 mg/24 h.
- 17 cétos urinaires : 11,3 mg/24 h.

Après freinage standard :

- 17 O.H.C.S. : 2,8 mg/24 h.
- 17 cétos : 2,7 mg/24 h (avec 1,1 de 11 oxys).

Ce freinage peut être considéré comme positif.

— Cortisol plasmatique : 31 µg/100 ml.

— Cortisol urinaire : 648 µg/24 h.

Un cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes est réalisé le 10 mars (soit deux jours après le freinage standard).

La phlébographie montre une surrénale droite qui paraît comme étant de volume normal (mais on explique difficilement l'hétérogénéité du temps parenchymateux). La surrénale gauche est nettement hyperplasique. On se pose le problème d'une masse avasculaire polaire supérieure.

Les prélèvements sanguins donnent les résultats suivants : (à noter que ceux-ci ont été faits deux jours après le freinage standard) :

— Taux du cortisol :

- Veine surrénalienne gauche : 96 µg/100 ml.
- Veine surrénalienne droite : 150 µg/100 ml.
- Veine cave inférieure : 133 µg/100 ml.

Soit des chiffres très légèrement augmentés.

Cet examen ne tranche donc pas le problème. Il n'y a pas de tumeur, mais peut-être une hyperplasie bilatérale anatomiquement modeste et fonctionnellement responsable d'une hypersécrétion stéroïdienne (freinable par la dexaméthasone).

On laisse la malade partir avec un régime hypoglucidique et on la revoit en consultation deux mois après.

D) *Le 18 mai 1972,* M^lle^ C... a perdu 4 kg. Tout va bien, mais elle est toujours aménorrhéique.

Les nouveaux dosages hormonaux donnent les chiffres suivants :

— 17 O.H.C.S. urinaires : 9,40 mg/24 h.

— 17 cétos urinaires : 8,20 mg/24 h.

Chromatographie :

Androstérone : 1.
Etiocholanolone : 2,80.
D.H.A. : 0,34.
11 oxys : 4.

On décide d'attendre encore quelques mois avant de déterminer une ligne de conduite définitive.

CHAPITRE VI

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

L'étude d'un sujet présentant des signes d'hypercorticisme suit la hiérarchie suivante : étude clinique, biologique (statique et dynamique), radiologique (dont le cathétérisme des veines surrénaliennes) et éventuellement étude des pièces opératoires (anatomo-pathologie).

On peut y ajouter l'évolution de la maladie (avec ou sans traitement).

1° Signes cliniques.

Rappelons la fréquence des manifestations cliniques caractérisant un syndrome de Cushing selon Ross (1966) [118] et Soffer (1961).

	Ross (601 cas)	Soffer (450 cas)
Adiposité facio-tronçulaire	88 %	86 %
Faciès lunaire	75 %	88 %
Hypertension artérielle	—	85 %
Hirsutisme	65 %	73 %
Faiblesse musculaire (avec amyotrophie)	61 %	67 %
Troubles du cycle menstruel	60 %	77 %
Acné	45 %	54 %
Vergetures pourprées	42 %	60 %
Troubles psychiques	42 %	46 %
Lombalgies	40 %	54 %

ETUDE DE NOS SEPT OBSERVATIONS

a) *Le sexe :* nous avons un homme et six femmes.

b) *L'âge :* 2 sujets ont moins de 18 ans.
2 sujets ont entre 20 et 30 ans.
3 sujets ont entre 35 et 50 ans.

c) *L'adiposité à répartition facio-tronculaire.*

— La prise de poids nous paraît comme étant le signe le plus fréquemment retrouvé : pour cinq malades, elle aboutit à une véritable obésité. Elle est plus modeste chez M^lle^ C... et absente chez M^lle^ B... (qui présente cependant un certain empâtement du visage).

— La répartition des graisses est constamment facio-tronçulaire.

d) *Le faciès « lunaire »* est également un bon signe, très net chez cinq malades sur sept. Simple bouffissure du visage chez les deux autres.

e) *L'hypertension artérielle :* deux malades ont une hypertension nette avec minima supérieure à 10 [dont M^me^ M... qui conserve après l'intervention des chiffres élevés avec retentissement général assez important (F.O. et rein)]. Quatre malades ont des chiffres à la limite supérieure de la normale (minima entre 9 et 10) et une malade présente une tension artérielle normale.

f) *L'hirsutisme — Les troubles de la pilosité :* L'hirsutisme est présent chez nos six malades de sexe féminin : très important chez M^me^ L... et M^lle^ B..., il est plus discret chez M^lle^ G...

g) *Les troubles cutanés :*

— Les vergetures pourprées sont nettes chez cinq malades. Chez M^lle^ C..., elles sont présentes mais moins importantes. Elles sont absentes chez M^lle^ B...

Remarquons que ce sont ces deux dernières malades qui ont présenté les variations pondérales les moins importantes.

— Nos sept malades présentent, à un degré variable, une érythrose faciale.

— La séborrhée et l'acné sont importantes chez trois malades.

— Deux malades présentent des *ecchymoses* cutanées.

— Enfin, une malade (Mme G...) présente un certain degré de mélanodermie. Ce signe, associé au syndrome psychiatrique important chez cette malade, est en faveur d'une origine haute de la maladie.

h) *L'amyotrophie :*

Elle est présente chez six malades.

Elle prédomine au niveau des membres (et en particulier des cuisses). Deux malades se plaignent d'asthénie importante.

i) *Les troubles du cycle menstruel :*

Parmi nos six malades de sexe féminin, quatre présentent une aménorrhée secondaire.

j) *Les troubles psychiques :*

Ils semblent marquer le début de la maladie pour Mme L... (syndrome dépressif avec anxiété majeure) et Mme G... (syndrome dépressif et confusionnel).

Mlle B... a présenté dans les suites de sa première surrénalectomie une tentative de suicide.

Enfin, la maladie de M. B... survient sur un terrain psychique fragile.

k) *Lombalgies et douleurs ostéo-articulaires :*

On retrouve les lombalgies chez trois malades. Mlle C... présente des douleurs ostéo-articulaires localisées surtout à la colonne cervicale et au niveau de la cheville.

Un tableau résume ces constatations cliniques

(voir page suivante)

2° Signes biologiques.

a) *Métabolisme des hydrates de carbone.*

Les glycémies de base, à jeun, sont normales chez nos sept malades, alors que *toutes les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale (H.G.P.) sont pathologiques* (6/6).

Malades	Prise de poids	Répartition facio-tronculaire des graisses	Faciès lunaire	Erythrose faciale	T/A	Hirsutisme	Vergetures pourprées	Amyotrophie	Aménorrhée secondaire	Troubles psychiques	Lombalgies (douleurs ostéo-articulaires)
M. B..., 23 ans	+++	+	++	+	18/11 ½	—	+	+	—	+	
Mme L..., 27 ans	++	+	++	+	13/7	++	+	+	+	++	
Mme M..., 45 ans	++	+	++	+	23/13	++	+	+			+
Mme V..., 45 ans	++	+	+	+	13/9	++	+	+			+
Mlle B..., 17 ans		+	++	+	14/10	+++		+	+	++	
Mme G..., 36 ans	++	+	++	+	13/9 ½	++	+	+	+	+++	+
Mlle C..., 16 ans	+	+	+	+	12/9	++	+		+		+
Fréquence des signes	6/7	7/7	7/7	7/7	2/7	6/6	6/7	6/7	4/6	4/7	4/7

Chez cinq malades, la flèche d'hyperglycémie est supérieure à 0,70 g/l (chez M^lle B..., la flèche est égale à 0,56 g/l, limite supérieure de la normale, mais le retour à la glycémie de base se fait en quatre heures).

Le retour à la valeur de base se fait en deux heures trente chez trois malades, et en quatre heures ou plus chez les trois autres malades. Chez une malade, M^lle C..., nous avons dosé l'insuline plasmatique au cours de l'épreuve d'H.G.P. : la valeur de base (41) se situe à la limite supérieure de la normale. On ne peut cependant pas parler d'hyperinsulinisme en regardant les résultats de cette épreuve.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée apparaît donc comme étant capitale dans le diagnostic biologique des hypercorticismes.

b) *Dosages hormonaux statiques.*

— *Eliminations urinaires :*

• Les 17 O.H.C.S. et les 17 cétos 11 oxygénés sont toujours éliminés en quantité accrue dans les urines.

• Le cortisol « libre » urinaire est un élément également capital. Chez nos sept malades, les valeurs sont toujours très élevées, elles vont de 249 à 1 350 µg/24 h avec une moyenne de 703 µg/24 h. (Rappelons les valeurs normales : 30 à 120 µg/24 h.)

Cela confirme l'excellent reflet de ce dosage de l'activité métabolique du cortisol plasmatique.

Enfin, les chiffres trouvés sont grossièrement proportionnels aux valeurs des 17 O.H.C.S. urinaires (sauf chez M^lle C...).

— *Le cortisol plasmatique :*

Cet examen semble moins important. En effet, il a été dosé sept fois, deux fois seulement, il est franchement élevé (M^lle B..., 32 µg/100 ml et M^lle C..., 31 µg/100 ml), quatre fois, il est à la limite supérieure de la normale. Une fois il est normal : 16 µg/100 ml (M^me G...).

c) *Epreuves dynamiques.*

(Un chapitre a été consacré à ces épreuves, avec les résultats chez le sujet normal et dans les diverses étiologies d'hypercorticisme).

— *Un freinage standard* a été fait chez 6 malades ; chez 5 malades, le chiffre des O.H.C.S. urinaires ne s'est jamais abaissé au-delà de 50 % de la valeur initiale. Ce qui éliminait un hypercorticisme dit d'entraînement, et affirmait l'hypercorticisme métabolique.

Chez M^lle^ C..., ce freinage a fait passer les 17 O.H.C.S. urinaires de 10 à 2,8 mg/24 h, ce qui peut être considéré comme positif. C'est une des raisons pour lesquelles cette malade n'a pas été opérée. Elle est actuellement suivie régulièrement.

— *Le freinage fort,* intéressant pour le diagnostic de maladie de Cushing a été fait chez 3 malades.

• Chez M^me^ M... : Il a été négatif (17 O.H.C.S. de base : 19,8 mg/24 h - après freinage 16,6).

L'anatomo-pathologie, chez cette femme qui avait déjà été surrénalectomisée à gauche, a montré une surrénale droite hyperplasiée (fasciculée) et adénomateuse, ce qui peut expliquer la négativité du freinage.

• Chez M^lle^ B... : Un freinage fort avait été partiellement positif (22 → 11,3) ; ce qui était en faveur d'une maladie de Cushing.

La surrénalectomie gauche est suivie par une reprise de la maladie aboutissant à une surrénalectomie droite six mois après.

D'où le diagnostic de maladie de Cushing en « 2 temps » avec, dans un premier temps, une surrénale hyperfonctionnelle et une surrénale contro-latérale presque atrophique (explorations radiologiques). La stimulation hypothalamo-hypophysaire relançant cette surrénale, dans un second temps, après la première intervention.

• Chez M^me^ G... : Ce freinage fort est partiellement positif (11,1 → 3,9) ce qui fait donc suspecter une maladie de Cushing.

Ce diagnostic est confirmé après l'intervention (surrénalectomie bilatérale). L'anatomie pathologique montre qu'il y a une hyperplasie bilatérale, avec adénomatose de la fasciculée.

Notons que le diagnostic de polymicro-adénomatose est rejeté devant la présence d'une hyperplasie du reste du parenchyme et la positivité de ce freinage fort.

Toutes ces constatations sont donc en accord avec la théorie (voir chapitre spécial).

3° Signes radiologiques.

— *La selle turcique* est normale chez 5 malades, un peu élargie chez Mme V... (mais une cisternographie ne retient pas le caractère pathologique de cette anomalie).

— *Un rétropneumopéritoine* a été fait chez 4 malades :

• Chez M. B..., il montre une augmentation de volume bilatérale.

Constatation qui a été confirmée par l'intervention et l'examen anatomo-pathologique.

• Chez Mme V..., nous avons pu vérifier les constatations faites (la malade ayant refusé l'intervention).

• Chez Mlle B..., il montre une glande de volume normal à droite, et visualise mal la glande gauche. Les suites ont montré qu'il y avait une hyperplasie de la surrénale gauche.

• Chez Mme G..., cet examen montre une glande droite augmentée de volume et une glande gauche de volume à peu près normal.

L'anatomie pathologique a montré qu'il y avait une hyperplasie bilatérale.

En définitive, cet examen est d'interprétation délicate et ne permet pas de prévoir à coup sûr ce que va trouver le chirurgien en intervenant. Il permet tout juste d'éliminer une tumeur de volume important.

— *La phlébographie* est beaucoup plus intéressante car elle permet de visualiser assez nettement le parenchyme glandulaire. Les résultats donnés par cet examen ont été en accord avec les découvertes opératoires. Dans un cas : Mme L..., qui était porteuse d'une hyperplasie bilatérale, la phlébographie avait montré des glandes de volume apparemment normal.

4° Cortisol plasmatique dans les veines surrénaliennes.

— *M. B... :* Les deux surrénales semblent hyperactives dans les mêmes proportions (1 012 et 1 080 µg/100 ml).

Ceci est confirmé par l'anatomie pathologique. Ces chiffres sont parmi les plus élevés que nous ayons trouvés (en particulier dans la veine cave inférieure : 164,5 µg/100 ml).

Le syndrome de M. B... était très caractéristique tant sur le plan clinique que biologique et radiologique. Dans le sang périphérique, il faut noter que le cortisol plasmatique n'est qu'à la limite supérieure de la normale (20 µg).

— *M^me^ L... :* Le dosage a seulement pu être fait à gauche (prélèvement impossible à droite). On trouve le chiffre le plus élevé de nos sept observations : *1 125 µg/100 ml.* Remarquons que les taux de cortisol plasmatique dans le sang périphérique (20 µg) et dans la V.C.I. (20,9 µg) ne sont pas en rapport avec ce chiffre.

— *M^me^ M... :* Le prélèvement a été fait en peropératoire lors de la seconde surrénalectomie. Le résultat est très supérieur aux valeurs considérées comme normales : 850 µg ; en rapport avec des 17 O.H.C.S. urinaires très élevés (19,8 mg/24 h). L'anatomie pathologique montre une hyperplasie avec organisation adénomateuse de la zone fasciculée de la surrénale.

— *M^me^ V... :* Les chiffres nettement élevés (738 et 906) sont en faveur d'une maladie de Cushing. A noter encore une fois un cortisol dans le sang périphérique à la limite supérieure de la normale (19,5 µg). Alors qu'il est nettement augmenté dans la V.C.I. (41,5 µg). Les 17 O.H.C.S. urinaires sont modérément augmentés (10,8 mg/24 h). Cet examen a permis de trancher entre les résultats contradictoires du R.P.P. et de la phlébographie (cependant : traitement par OP'DDD entre ces deux examens).

(L'intervention a été refusée.)

— *M^lle^ B... :*

• Premier séjour dans le service (sept. 1970).

Un chiffre élevé à gauche (166 µg) et bas à droite (10,6 µg) confirmant les données de la phlébographie, nous ont décidés à faire pratiquer une surrénalectomie gauche.

Remarquons que les éliminations urinaires étaient très élevées (22 mg/24 h de 17 O.H.C.S. et 774 µg/24 h de cortisol libre), mais que les taux de cortisol plasmatique dans le sang périphérique (19,8 µg) et dans la V.C.I. (16 µg) étaient dans les limites de la normale.

• Deuxième séjour (mars 1971).

Cette fois-ci, les métabolites urinaires sont élevés, mais il y a une discordance entre les 17 O.H.C.S. (12,7 mg/24 h) et le cortisol libre (945 µg/24 h).

Nous trouvons un chiffre très élevé de cortisol plasmatique dans le sang périphérique (32 µg/100 ml) : c'est le plus élevé de nos sept observations.

Le prélèvement fait en peropératoire montre des chiffres élevés : 432 µg/100 ml dans une branche de la veine surrénalienne droite, et 135 µg/100 ml dans l'autre branche.

L'anatomie pathologique a montré que cette malade avait fait une maladie de Cushing en 2 temps (avec une atrophie de la glande contro-latérale dans le premier temps). Les explorations radiologiques étaient en accord avec ces faits.

— *M^me^ G... :* Les chiffres élevés (735 et 675) confirment les données des autres explorations (biologiques et radiologiques) : cette malade était porteuse d'une maladie de Cushing (avec adénomatose des deux surrénales qui étaient hyperplasiées).

Cependant, encore une fois, nous constatons un taux normal de cortisol dans le sang périphérique (16 µg/100 ml). Alors qu'il est très élevé dans la V.C.I. (84 µg/100 ml).

M^lle^ C... : Cet examen est fait après le freinage standard. Le taux de cortisol est modérément élevé dans la veine droite (150 µg) et normal dans la veine gauche (96 µg). Il est très élevé dans le sang périphérique (31 µg/100 ml) et dans la V.C.I. [133].

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de la phlébographie (augmentation de volume à gauche et surrénale apparemment normale à droite). Les éliminations hormonales urinaires sont élevées, mais freinables par la dexaméthasone.

On pense donc à une hyperplasie bilatérale mais *freinable*. Ceci, associé au fait que les chiffres trouvés dans les veines surrénaliennes ne sont pas très élevés, ont conduit à différer l'intervention.

TABLEAUX DES EXAMENS BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES

Malades	17 OH urinaires	17 cétos 11 oxys	Cortisol urinaire	Cortisol plasmatique	Freinage standard	Freinage fort	Glycémie de base	HGP
M. B...	26 mg/24 h	17,9 mg/24h	880 µg/24 h	20 µg/100 m	26 → 18		Normale	Patho-logique
Mme L...	12,8	3,2	306	20	12,8 → 10,5	—	N	P
Mme M...	19,8	—	1 350	—	—	19,8 → 16,6	N	P
Mme V... 1°	10,8	—	—	19,5	10,8 → 9,2	—	N	P
Mme V... 2°	6,3	4,8	249	—	6,3 → 7,8	—	—	—
Mlle B... 1°	22	11	774	19,8	22 → 18	22 → 11,3	—	—
Mlle B... 2°	12,7	6,75	945	32		12,7 → 28	N	P
Mme G...	11,1	9,25	640	16	11,1 → 6,3	11,1 → 3,9	N	P
Mlle C... 1°	8	2,6			8 → 4,3		—	—
Mlle C... 2°	10	—	648	31	10 → 2,8	—	N	P

Malades	Selle turcique	R.P.P.	Phlébographie	Cortisol plasmatique (µg/100 ml)			Traitement	Anatomo-pathologie
				V.S.G.	V.S.D.	V.C.I.		
M. B...	N	↗ volume bilatéral	↗ volume bilatéral	1 012	1 080	164,5	Surrénalect. bilatérale	Hyperplasie bilat. (fasciculée)
Mme L...	N	—	≃ N	1 125	—	20,9	Surrénalect. bilatérale	Hyperplasie bilat. (fasciculée)
Mme M...	N	—	—		850		Surrénalect. droite	Hyperplasie fasciculée avec organisation adénomateuse
Mme V...	élargie	↗ volume à droite	↗ volume surrénale gauche (après OP'DDD)	738	906	41,5	refusé	
Mlle B... 1°	N	N à droite ? à G.	↗ volume à G. et ? à droite	166	10,6	16	Surrénalect. gauche	Hyperplasie fasciculée
Mlle B... 2°	N	—	—		↗ 432 ↘ 135		Surrénalect. droite	Hyperplasie fasciculée
Mme G...	N	↗ volume à D. G ≃ N	D et G ↗ volume	735	675	84	Surrénalect. bilatérale	Hyperplasie bilat. + adénomes
Mlle C...	N	—	D = N G ↗ volume	96	150	153		

CHAPITRE VII

DISCUSSION

Quelle place occupe donc ce cathétérisme (et en particulier le dosage du cortisol plasmatique dans les veines surrénaliennes) dans le diagnostic des syndromes de Cushing ?

A) En théorie :

Ce cathétérisme apparaît intéressant pour les quatre raisons suivantes :

1° *Il permet une opacification du parenchyme glandulaire* et donne ainsi des renseignements morphologiques précis sur chaque glande.

2° *Il permet un dosage du cortisol « à la source »*, c'est-à-dire, juste à la sortie des glandes, ce qui est beaucoup plus intéressant que dans le sang périphérique où les taux obtenus sont le reflet d'un équilibre entre la production et la consommation de l'hormone. Les valeurs trouvées par cette méthode sont donc un indice assez fidèle de la *sécrétion* du cortisol (sécrétion plutôt qu'excrétion, car nous obtenons des valeurs statiques, le débit plasmatique, dans les veines surrénaliennes n'étant pas mesuré).

3° *Il permet une exploration séparée de chaque glande,* sur le plan morphologique comme nous l'avons vu, mais aussi sur le plan fonctionnel. Ainsi nous pouvons être en présence, dans les cas pathologiques, soit d'une hypersécrétion unilatérale en rapport avec une tumeur surrénalienne ou parfois une maladie de Cushing au début (avec souvent une hyposécrétion contro-latérale, *cf.* l'observation de M^lle^ B...), soit d'une hypersécrétion bilatérale (dans ce cas en rapport avec une hyperstimulation d'origine haute : adénome hypophysaire ou dysrégulation hypothalamo-hypophysaire).

Cette étude fonctionnelle séparée permet de guider la thérapeutique (et en particulier le chirurgien lorsque les autres explorations radiologiques sont peu parlantes ou discordantes).

4° *Il permet de faire des dosages étagés du cortisol :*

veines surrénaliennes, veine rénale gauche, puis veine cave inférieure où les taux devraient se rapprocher de ceux trouvés dans le sang périphérique. Cette méthode est intéressante pour confirmer que l'on a bien fait le prélèvement initial dans le veines surrénaliennes.

B) En pratique.

Cette technique d'exploration a confirmé ce que l'on pouvait attendre d'elle.

Les résultats que nous avons obtenus ont toujours été en rapport avec les découvertes opératoires et les examens anatomo-pathologiques.

Les taux de cortisol plasmatique dans les veines surrénaliennes sont, semble-t-il, en rapport avec l'intensité des manifestations cliniques des syndromes d'hypercorticisme métabolique explorés.

Dans les syndromes de Cushing typiques, les valeurs ont toujours été très au-dessus de celles admises comme étant dans des limites normales (120 µg/100 ml comme limite supérieure).

Ainsi, nous avons trouvé 1 012 et 1 080 chez M. B... ; 1 125 chez Mme L... ; 735 et 675 chez Mme G...).

Mais, l'essentiel dans ce dosage du cortisol dans les veines surrénaliennes, c'est qu'il permet de trancher lorsque les autres examens sont peu parlants ou discordants, Nous avons vu ainsi :

1° Que le rétro-pneumopéritoine est souvent d'interprétation difficile et qu'il donne des renseignements manquant de précision (chez Mlle B..., la surrénale gauche est mal visualisée. Chez Mme G..., la surrénale gauche paraît normale alors qu'elle est augmentée de volume, comme nous l'avons vu lors de l'intervention.)

2° Que l'artériographie est de réalisation difficile (multiplicité des pédicules artériels) et de lecture délicate (superposition d'images vasculaires artérielles).

3° Que la phlébographie ne donne que des renseignements morphologiques. Cependant, l'état morphologique n'est pas forcément proportionnel à l'état fonctionnel. Ainsi, il est intéressant de noter :

— Chez M. B... : la phlébographie montre une hyperplasie bilatérale dominant à gauche, alors que les dosages du cortisol montrent des chiffres légèrement supérieurs dans la veine surrénalienne droite.

Chez Mme L... : la phlébographie est à peu près normale. Le taux de cortisol dans la veine surrénalienne est le plus élevé de nos sept observations (1 125 µg/100 ml).

— Chez Mlle C... : la phlébographie montre une surrénale gauche augmentée de volume et une surrénale droite normale, alors que les taux de cortisol sont plus élevés à droite qu'à gauche.

CONCLUSION

Nous avons étudié sept dossiers de malades présentant des signes d'hypercorticisme métabolique et chez lesquels a été pratiqué un cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes. Cette étude a porté sur les signes cliniques, biologiques (avec en pariculier la valeur des épreuves dynamiques dans la localisation du point de départ de la maladie) et sur les explorations paracliniques : radiographie de la selle turcique, rétro-pneumopéritoine et cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes (avec phlébographie et dosage du cortisol plasmatique par méthode de radio-compétition, qui a surtout été l'objet de ce travail).

Nous avons ainsi pu faire les constatations suivantes :

1° *Sur le plan clinique :* il y a une nette prédominance féminine (six femmes et un homme). Le signe le plus constant est la prise pondérale avec répartition facio-tronculaire des graisses et un faciès caractéristique : arrondi (faciès « lunaire ») et érythrosique.

Les vergetures pourprées et l'amyotrophie des membres sont également des signes très fréquents ; chez la femme, l'hirsutisme est pratiquement constant.

2° *Sur le plan biologique.*

a) Très intéressante est l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, qui a été constamment pathologique, alors que la glycémie de base était normale, et qu'aucun malade ne présentait de diabète patent.

b) Par contre, il semble que nous devons nous montrer prudents vis-à-vis de la valeur du cortisol plasmatique dosé par la méthode de Peterson dans le sang périphérique. En effet, chez tous les malades qui présentaient un syndrome de Cushing caractéristique, confirmé par l'anatomie pathologique, les taux de cortisol plasmatique sont restés dans des limites admises comme normales.

La valeur du cortisol libre urinaire, dosé par la méthode de radio-compétition de Murphy, apparaît comme étant beaucoup plus spécifique.

c) Les épreuves de freinage par la dexaméthasone nous ont permis une approche du diagnostic : ainsi dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales par maladie de Cushing, si le freinage standard est négatif, le freinage fort (Liddle) entraîne une petite réponse, ce qui n'est pas le cas dans les autres causes d'hypercorticisme métabolique.

3° *Enfin, sur le plan des explorations radiologiques.*

a) Chez sept malades, nous n'avons pas décelé de tumeur hypophysaire. Cependant, ceux qui ont subi une surrénalectomie seront surveillés sur ce point, car on connaît la fréquence des tumeurs hypophysaires se développant après ablation des surrénales.

b) Le rétro-pneumopéritoine ne permet, souvent, que de faire des hypothèses quant à la taille exacte des surrénales. En particulier, nous avons vu que cet examen ne permet pas de déceler de légères augmentations de volume.

c) La phlébographie nous a paru plus fidèle sur ce point. (Pourtant, chez une malade qui présentait une hyperplasie bilatérale due à une maladie de Cushing, cet examen s'est révélé comme étant normal.)

Ainsi, nous pouvons dire :

D'une part, que les résultats des dosages biologiques classiques (en particulier les épreuves de freinage)

permettent d'affirmer un hypercorticisme métabolique et d'en suspecter l'origine : *haute,* par dérèglement hypothalamique (maladie de Cushing) ou par tumeur hypophysaire ; ou *périphérique* (surrénalienne).

— D'autre part, qu'il n'y a pas d'exploration paraclinique classique permettant une approche fidèle de l'état fonctionnel de *chaque* surrénale. (La taille ne correspondant pas forcément à cet état fonctionnel.)

Or, ce qui est intéressant pour guider la thérapeutique, et éventuellement, le chirurgien, c'est d'avoir une idée, la plus exacte possible, sur l'état fonctionnel de *chacune* des deux surrénales. Nous en arrivons ainsi à l'objet de notre travail :

Le dosage du cortisol plasmatique par méthode de radio-compétition dans les veines surrénales, nous a donné des résultats qui ont toujours été concordants avec les signes cliniques, biologiques, et les résultats des examens anatomo-pathologiques. Cet examen a permis de trancher lorsque les explorations radiologiques (R.P.P., phlébographie) donnaient des résultats contradictoires.

Les chiffres trouvés dans les syndromes de Cushing caractéristiques, confirmés par l'anatomie pathologique, n'ont jamais prêté à discussion et ont toujours été très au-dessus des valeurs admises comme normales.

Mais surtout, cet examen nous a permis de nous faire une idée assez proche de la vérité quant à l'état fonctionnel de *chacune* des deux surrénales.

Ainsi, ce cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes, dont la technique est maintenant bien au point, nous a paru comme étant un examen décisif dans le diagnostic des syndromes de Cushing.

C'est le seul examen qui permet une double exploration : d'une part, sur le plan morphologique (phlébographie) et, d'autre part, sur le plan fonctionnel (dosage du cortisol) de *chacune* des deux glandes.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashmore (J.), Hastings (A. B.), Nesbett (F. B.) & Renold (A. E.). — Studies on carbohydrate Metabolism in troer slices. VI : Hormonal factors influencing glucose 6 phosphatase. *J. Biol. Chem.*, 1956, **218**, 77.
2. Ashmore (J.). — The role of adrenal steroïds in the regulation of hepatic metabolism. Dans : *Metabolic effects of adrenal Hormones, Ciba Foundation Study Group,* n° 6, 1 vol. (Little, Brown et Cie, édit.), Boston, 1960.
3. Azerad (E.) & Lubetztki (J.). — Biochimie des Hormones, *in E.M.C. Gl. Endocr.*, tome I, 1965, 1001 B 50.
4. Bardin (C. W.), Hembree (W. C.) & Lipsett (M. R.). — Suppression of testosterone and androstene dione production rates with dexamethasone in women with idiopatic hirsutism and polycystic ovaries. *Journ. Clin. endocr mét.*, 1968, **28**, 1300.
5. Baulieu (E.-E.). — Métabolisme et effets biologiques du cortisol *in Conf. du Coll. de Méd. des Hôp. de Paris,* 1965, 101.
6. Baulieu (E.), Bricaire (H.) & Leprat (J). — *In Glandes endocrines* (Flammarion, édit.), Paris, 1972.
7. Bayliss (R.), Edwards (O. M.) & Starer (F.). — Complications of adrenal venography. *Brit. J. Radiol.*, 1970, **43**, 531.
8. Bell (P. H.). — Purification and structure of beta corticotrophin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **76**, 5565.
9. Berson (J. A.) & Yallow (R. J.). — Immunoassay of acth in plasma. *J. Clin. Invest.*, 1968, **47**, 2725.
10. Bethge (H.) et coll. — Die diagnose und differential diagnose des Cushing-syndroms mittels eines abgekürtzten Dexamethason-testes unter bestinmung der corticosteroïde in plasma. *Klin. Wschr.*, 1966, **44**, 870.
11. Bethge (H.), Bayer (J. M.) & Winkelmann (W.). — Diagnosis of Cushing's syndrome : the adrenocortical adenoma by means of lysine vasopressin. *Acta End.*, 1969, **60**, 47.
12. Bette (L.) & Blaise (H.). — Percutane katheterisierung der reckten und linken Nebermiereuvene biem menschen. *Klin. Wochenschr,* 1964, **42**, 790.

13. Blanquet (P.), Croizet (M.), Moura (A.-M.) & Latapie (J.-L.). — Quelques données récentes sur l'hypothalamus antérieur. *Gaz. Méd. Fr.*, 1968, **75**, 1237.

14. — Bookstein (J. J.), Conn (J.) & Reuter (S. R.). — Intra adrenal hemorrhage as a complication of adrenal venography in primaty aldosteronism. *Radiology*, 1968, **90**, 778.

15. Burger (H. G.), Kent (J. P.) & Kellie (A. E.). — Determination of testosterone in human peripheral and adrenal venous plasma. *J. cl. endocr. Met.*, 1964, **24**, 432.

16. Bucht (H.). — Percutaneous catheterisation of the left adrenal vein in man. *Scand. J. cl. Lab. invest.*, 1962, **1**, (suppl. 64), 27.

17. Bucht (H.), Bergström (J.) & Lindholmer (B.) et coll. — Catheterization of the left adrenal vein for contrast injection and steroïd analysis in a case of Conn's syndrome. *Acta Med. Scand.* 1964, **176**, 233.

18. Busch (I. E.) et coll. - *Biochem. J.*, 1952, **28**, 370.

19. Busch (I. E.) et coll. — Anaylsis of steroïds in adrenal venous blood and in urine in a case of virilism. *Biochem. J.*, 1956, **62**, 16.

20. Busch (I. E.) & Mahesh (V. B.). — Adrenocortical hyperfunction with sudden ouset of hirsutism. *J. endocr.*, 1959, **18**, 1.

21. Butcher (R. W.) et coll. — The role of cyclic AMP in hormone actions. *In* « Advances in enzyme regulation », vol. 6 (Weber éd.), *Pergamon Press*, Oxford, 1968, 357.

22. Cerny (J. C.), Nesbit (R. M.), Conn (J. M.) & Bookstein (J. J.) et coll. — Pre-operative tumor localization by adrenal venography in patients with primary aldosteronism : a comparaison with operative findings. *J. Urol.*, Baltimore, 1970, **103**, 521.

23. Christensen (H. N.). — Action of cortisol on trapping of amino acids by the liver. Dans *Metabolic effects of adrenal Hormones*, 1 vol. Ciba Foundation study group n° 6, (Little Brown, éd.), Boston, 1960.

24. Clark (I.). — The effect of cortisone upon Protein Synthesis. *J. Biol. Chem.*, 1953, **200**, 69.

25. Collip (J. B.), Anderson (E. M.) & Thorson (D. L.). — Adrenocorticotropic hormone of anterior pituitary lobe. *Lancet*, 1933, **2**, 347.

26. Crabbe (J.). — L'effet pro-infectieux de la cortisone : essai d'interprétation. *Brux. Méd.*, 1955, **35**, 2609.

27. Crabbe (J.). — Démarche diagnostique en cas de suspicion d'hypercorticisme. *Brux. Méd.*, 1970, **2**, 79.

28. Critchlow (V.), Lipscomb (H. S.) & Guillemin (R.). — Effect of CRF on maintenance of the adrenocorticotrophic function of the anterior pituitary grafts. *J. Endocr.*, 1963, **25**, 465.

29. Daughaday (W. H.), Bremer (R.) & Collins (C. H.). — Plasma protein binding and urinary excretion. *J. Clin. Invest.*, 1956, **35**, 1428.

30. Davidson (J. M.), Jones (L. E.) & Le Vine (S.). — Feedback regulation of adrenocorticotrophin secretion in basal and stress conditions : acute and chronic effects of intrahypotholamic corticoïd implantation. *Endocrinology*, 1968, **82**, 655.

31. Decourt (J.), Jayle (M.-F.), Michard (J.-P.) & Mauvais (P.). — Utilisation de la dexaméthasone dans les épreuves de freinage de la cortico-surrénale. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, **6**, 351.

32. De Gennes (J.-L.) & coll. — Etude clinique, biologique et histologique d'un cas exemplaire de polymicroadénomatose cortico-surrénale. *Ann. Endocr.*, Paris, 1970, **31**, 1022.

33. De Groot (J.) & Harris (G. W.) — Hypothalamic control of the anterior pituitary gland and blood lymphocytes. *J. Physiol.*, Lond., 1950, **111**, 335.

34. De Moor (P.), Steeno (O.), Raskim (M.) & Mendrikx (A.). — Fluorimetric determination of free plasma 11 hydroxy corticosteroïds in man. *Acta Endocr.* (Kbh), 1960, **33**, 287.

35. De Moor (P.), Roels (H.), Delaere (K.) & Crabbe (J.). — Hormonal case of adrenocortical hyperfunction *J.C.E.M.*, 1965, **25**, 612.

36. Eisenstein (A. B.), Berg (E.), Goldenberg (D.), & Jensen (B.). — *In vitro* effects on Carbohydrate synthesis in liver. *Endocrinology*, 1964, **74**, 123.

37. Estep (H. L.), Island (D. P.), Ney (R. L.) & Liddle (G. W.). - Pituitary adrenal dynamics during surgical stress. *J.C.E.M.*, 1963, **23**, 419.

38. Feigelson (P.), & Feigelson (M.). — Studies on the mechanism of cortisone Action. Dans *Litwack et Kritchevsky*, éd. « Actions of Hormones on Molecular Processes », 1 vol. (John Wiley, édit.), New York, 1964.

39. Fergusson (J. J.). — Protein synthesis and adrenocorticotropin responsiveness. *J. Biol. Chem.*, 1963, **238**, 2754.

40. Few (J. D.). — A method for the analysis of urinary 17 OH corticosteroïds. *J. Endocr.*, 1961, **22**, 31.

41. Fortier (C.) & Groot (J. de). — Effect of localised destruction of the ventral hypothalamus on the adrenocorticotropic responses to surgical trauma and to hypocorticoïdism in the rat. *In Major Problems in Neuroendocrinology* (Karger, Bajusz, Jasmin, édit.), Bâle, 1964, 220.

42. Fortier (C.). — Nervous control of ACTH secretion in Harris Donavan (ed.), *The pituitary gland. Butterworth,* Londres, 1966, vol. 2, 195.

43. Givens (J. R.) & Ney (R. L.). — Corticotropin in blood. Ch. 2 de : « Clinical endocrinology » (Astwood (E. B.), Cassidy (C.E., éd.), *Grune and Stratton.,* New York, 1968, 11.

44. Graber (A. L.) et coll. — Natural history of pituitary adrenal recovery following long term suppression with corticosteroïds. *J. cl. Endocr.* 1965, **25**, 11.

45. Gross (F.). — Experimentell renaler Hochdruck und esperimenteller Hochdruck mit Nicreuveräurerungen. Dans : *Niesenkraukleiten* (H. Schwiegk, édit.), vol. 2, 5, rd., Springer, Berlin, 1968, 3.

46. Guillemin (R.). — Reevaluation of acetyl choline, adrenaline, noradrenaline and histamine as possible mediators of the pituitary adrenocorticotrophic activation by stress. *Endocrinology,* 1955, **56**, 248.

47. Guillemin (R.) et coll. — Contrôl of corticotrophin release. Further studies with *in vitro* methods. *Endocrinology,* 1957, **60**, 488.

48. Guillemin (R.), Schally (A.), Andersen (R.), Lispcomb (H.) & Long (J.). — Sur l'existence de 2 types de substances à activité hypophysiotrope : α C.R.F. et β C.R.F. *C.R. Acad. Sc.,* Paris, 1960, **250**, 4462.

49. Guillemin (R.). — Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. *Rec. Progr. Hormone Res.,* 1964, **20**, 89.

50. Harris (G. W.), Reed (M.) & Fawcett (C. P.). — Hypothalamic releasing factors and the control of anterior pituitary function. *Brit. med. Bull.* 1966, **22**, 266.

51. Havel (R. J.) & Goldfien (A.). — The role of the sympathetic nervous system in the metabolism of Free Fatty Acids. *J. Lipid Res.,* 1959, **1**, 102.

52. Haynes (R. C.) & Berther (L.). — Studies on the mecanism of action of the adrenocorticotropic hormone. *J. Biol. Chem.,* 1957, **225**, 115.

53. Haynes (R. C.). — The control of gluconeogenesis by adrenal corticol hormones. Dans : *Advance in Enzyme regulation,* 1 vol. (Georges Weber, édit.), *Pergamon Press,* New York, 1965.

54. Heinbecker (P.). — Pathogenesis of Cushing's syndrome. *Medicine,* 1944, **23**, 225.

55 Hellman (L.) et coll. — Cortisol is secreted episodically bu normal man. *J.C.E.M.,* 1970, **4**, 411.

56. Herman (M. S.), & Ramey (E. R.). — Effect of hydrocortisone and Epiréphrine on glucose uptake by the rat diaphragm. *Endocrinology,* 1960, **67**, 650.

57. Houssay (B. A.) et coll. — Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur la surrénale. *C.R. Soc. Biol.,* Paris, 1933, **114**, 737.

58. Ingle (D. V.). — Effects of administering large amounts of cortin on adrenal cortices of normal hypophysectomized rats. *Americ. J. Physiol.,* 1938, **124**, 369.

59. Jakobowith (D.) et coll. — The effect of acute stress on pituitary gland : uptake of serin, 1, C 14 into A.C.T.H. *Endocrinology,* 1963, **1**, 592.

60. James (V. H. T.), Landon (J.), Wynn (V.) & Greewood (F. G.). — A fundamental defect of adrenocortical control in Cushing's disease. *J. Endocr.,* 1968, **40**, 15.

61. Jedeikin (L. A.), Xhite (A.). — *In vitro* and *in vivo* Effects of steroïds on glucose oxidation and respiration by Normal and Malignant Lymphoïd tissue. *Endocrinology,* 1958, **63**, 226.

62. Jenny (M.). — Les relations hypophyso-surrénaliennes chez l'homme. *In Documenta GEIGY, Acta clinica,* n° 7, 1970.

63. Joffre (F.), Conte (J.), Carly (J.-B.), Putois (J.) & Suc (J.-M.). — La phlébographie surrénalienne. *Rev. Médec.,* 1971, **38**, 2395.

64. Kirschner (M. A.) & Jacobs (J. B.). — Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site (s) of androgen overproduction in hirsute woman. *J. cl. End. Met.,* 1971, **33**, 199.

65. Kit (S.), Bacila (M.) & Barron (E. S. G.). — The incorporation of P 32 into the nucleic acids of lymphatic cells *in vitro.* Effect of adrenal cortical Hormones (Comprend F). *Biochem. Biophys. Acta,* 1954, **13**, 516.

66. Kline (D. L.). — A procedure for the study of Factors which affect the nitrogen Metabolism of Isolated tissues : Hormonal influences. *Endocrinology,* 1949, **45**, 596.

67. Klotz (H.-P.), Kanovitch (D.) & Benhamou (R.). — Origine supra-hypophysaire de la maladie de Cushing. Déductions thérapeutiques. *Ann. Endocr.,* 1968, **29**, 473.

68. Kolanowski (I.) & Pizzaro (M.-A.). — Détermination du cortisol plasmatique et urinaire. *Ann. Endocr.*, Paris 1968, **29**, 473.

69. Krieger (D. T.) & Krieger (H. P.). — Circadian variation plasma 17 hydroxycorticosteroïds in central nervous system disease. *J. cl. Endocr.*, 1966, **26**, 929.

70. Labadie (P.). — Cortex surrénal et métabolisme glucido-protido-lipidique. *Rev. Prat.*, 1970, **20** : **5**, 733.

71. Labadie (P.). — Modulations hormonales des synthèses protéiniques. *Rev. Prat.*, 1970, **20** : **30**, 4924.

72. Lebœuf (B.) & Durocher (J.-G.). — Effets physologiques du cortisol. *Ann. Endocr.*, 1968, **29**, 21.

73. Lecocq (F. R.), Mebane (D.) & Madison (L. L.). — The acute effect of hydrocortisone on hepatic glucose output and peripheral glucose utilisation. *J. Cl. Invest.*, 1964, **43**, 237.

74. Lee (T. H.), Lerner (A.P.) & Buettner-Janusch (V.). — On the structure of human corticotropin (adrenocorticopric hormone). *J. Biol. Chem.*, 1961, **236**, 2970.

75. Lerner (A. B.) & Lee (T. H.). — Isolation of a homogeneous melanocyte stimulating hormone from hog pituitary glands. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 1066.

76. Leznoff (A.). — The cytological localization of A.C.T.H. in the human pituitary. *J. Clin. Invest.*, 1962, **41**, 1720.

77. Li (C. H.) et coll. — Isolation and propestics of alpha corticotropin from sheep pituitary glands. *Nature*, 1954, **173**, 251.

78. Liddle (G. W.). — Tests of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Cl. Endocr.*, 1960, **20**, 1539.

79. Liddle (G. W.), Island (D.) & Meador (C. K.). — Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1962, **18**, 125.

80. Liddle (G. W.), Givens (J. R.), Nicholson (W. E.) & Island (D. P.). — The ectopic A.C.T.H. Syndrome. *Cancer Res.*, 1965, **25**, 1057.

81. Liddle (G. W.). — Analysis of circadian rhythms in human adrenocortical secretory activity. *Arch. Intern. Medec.*, 1966, **117**, 739

82. Liddle (G. W.). — The interaction of the three determinants of A.C.T.H. secretion in man. In (Martini Ed.) Proc. 2nd Congr. on Hormonal steroid. *Excerpta Medica Found I.C.S.*, 1966, **132**, 1117.

83. Loras (B.), Roux (H.) & Philippe (M.-H.). — Dosage du cortisol plasmatique et urinaire par liaison compétitive aux protéines. *Ann. Endocr.*, 1970, **31**, 383.

84. Manciet (F.). — Hypercorticisme d'entraînement et syndrome de Cushing : intérêt du dosage du cortisol libre urinaire. *Thèse Bordeaux*, n° 31, 1972.

85. Masoni (A.). — Catherization of the right adrenal vein in man. *Acta Med. Scand.*, 1957, **159**, 225.

86. Mathieu (H.-P.), Mathieu-Nast (C.), Latapie (J.-L.), Rivière (J.) & Blanquet (P.). — Intérêt clinique de la mesure de sécrétion du cortisol par dilution isotopique. *Bord. Méd.*, 1968, **5**, 885.

87. Mattlingley (D.). — A simple method for the estimation of free 11 hydroxycorticoids in human plasma. *J. Clin. Path.*, 1962, **15**, 374.

88. Mc Garry (E. E.). — Some studies with autisera to growth hormone, A.C.T.H. and T.S.H. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1964, **20**, 1.

89. Melby (J. C.), Spark (R. F.), Dales (L.), Egdahl (R.), Kahn (P. C). — Diagnostic and localisation of aldosterone producing adenomas by adrenal vein catheterization. *New England J. Med.*, 1967, **277**, 1050.

90. Merklin (R.) & Eger (S. A.). — The adrenal venous system in man. *Journ. Int. Coll. Surg.*, 1961, **35**, 572.

91. Migeon (C. J.) et coll. — The diurnal variation of plama levels and urinary excretion of 17 hydroxycorticosteroïds in normal subjects night workers and blind subjects. *J. Clin. Endocr.*, 1956, **16**, 622.

92. Mikaelson (G. G.). — Retrograde phlebography of both adrenals veins. A preliminary report. *Acta Radiol. (diagn.)*, 1967, **6**, 348.

93. Mikaelson (G. G.). — Epinephro phlebography in two cases of Conn's syndrome. *Acta Radiol. (diagn.)*, 1968, **7**, 410.

94. Mikaelson (G. G.). — Epinephro phlebography of bening tumors. *Acta Radiol. (diagn.)*, 1969, **8**, 129.

95. Mikaelson (G. G.). — Venous communication of the adrenal glands. Anatomic and circulatory studies. *Acta Radiol. (diagn.)*, 1970, **10**, 369.

96. Mills (J.). — In discussion of Peterson (R. E.). : the miscible pool and turn over rate of adrenocortical steroïds in man. *Recent Prog. Hormone Res.*, 1959, **15**, 231.

97. Mills (J. N.), Thomas (S.) & Williamson (K. S.). — The effect of intravenous aldosterone and hydrocortisone on the urinary electrolytes of the recumbent human subject. *J. Physiol.*, Londres 1961, **156**, 415.

98. Morgan (H. E.) et coll. — Regulation of glucose uptake in Heart muscle from Normal and Alloxan diabetic rats. The effects of Insulin, Growth hormone, cortisone and Anoxia. *Ann. New York, Acad. Sci.*, 1959, **82**, 387.

99. Motta (M.), Mangili (G.) & Martini (L.). — A short feedback loop in the control of A.C.T.H. secretion. *Endocrinology*, 1965, **77**, 392.

100. Muldoon (T. G.) & Westphal (V.). — Steroïd protein interaction. XIV : isolation and characterisation of G.B.G. from human plasma. *J. Biol. Chem.*, 1967, **242**, 5696.

101. Munck (A.). — Studies on the mode of action of glucocorticoïds in Rats. *Biochim. Biophy. Acta*, 1962, **57**, 318.

102. Murphy (B. E. P.), Engelberg (W.) & Pattee (C. J.). — Simple method for the determination of plasma corticoïds. *J. Clin. Endocr.*, 1963, **23**, 293.

103. Murphy (B. E. P.). — Application of the property of protein binding to the assay of the minute quantities of hormones and otheir substances. *Nature*, 1964, **201**, 673.

104. Murphy (B. E. P.). — Some studies of the protein binding of steroïds and their application to the routine micro and ultramicro measurement of various steroïds in body fluids by competitive protein binding radioassay. *J. Clin. Endocr.*, 1967, **27**, 973.

105. Murphy (B. E. P.). — Clinical evaluation of urinary cortisol determination by competitive protein binding radiossay. *J. Clin. Endocr.*, 1968, **28**, 343.

106. Ney (R. L.) et coll. — Correlation of plasma A.C.T.H. concentration with adrenocortical response in normal human subjects, surgical patients and patients with Cushing's disease. *J. Clin. Invest.*, 1963, **42**, 1669.

107. Nichols (C. T.) & Tyler (F. H.). — Diurnal variation in adrenocortical function. *Ann. Rev. Med.*, 1967, **18**, 313.

108. Norymberski (J. K.) & Stubbs (R. D.). — Determination of urinary 17 Ketogenetics steroïds. *Lancet*, 1954, **2**, 386.

109. Nugent (C. A.) & Mayer (D. M.). — Plasma corticosteroïds determined by use of corticosteroïd binding globulin and dextranecoarted charcoal. *J. Clin. Endocr.*, 1966, **26**, 1116.

110. Pavlatos (F. C.), Smilo (R. P.) & Forsham (P. H.). — A rapid scraning test for Cushing's syndrome. *J. Amer. Med. Ass.*, 1965, **193**, 720.

111. Perley (M.) & Kipnis (D. M.). — Effect of glucocorticoïds on plasma Insulin. *New Engl. J. Med.*, 1966, **274**, 1237.

112. Peterson (R. E)., Karrer (A.) & Guerra (S. L.). — Evaluation of Silber Porter procedure for determination of plasma hydrocortisone. *Analyt. Chem.*, 1957, **29**, 144.

113. Pitts (R. F.). — *Physiology of the kidney and body fluids* (Year Book Med. Publ. Inc., édit.), Chicago, 2e éd., 1968, **78**.

114. Porter (C. C.) & Silber (R. H.). — A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21 dihydroxy 20-keto-steroïds. *J. Biol. Chem.*, 1950, **185**, 201.

115. Reuter (S. R.), Blair (A. J.), Sluteingard (D. R.) & Bookstein (J. J.). — Adrenal venography. *Radiology*, 1967, **89**, 805.

116. Rorner (A.). — Ribonucleic acid and hormonal control of protein synthesis. *Progr. Biophys. Med. Biol.*, 1967, **17**, 61.

117. Ross (E. J.). — Urinary excretion of cortisol in Cushing's syndrome : effect of corticotropin. *J.C.E.M.*, 1960, **20**, 1360.

118. Ross (E. J.), Marshall-Jones (P.) & Friedman (M.). — Cushing's syndrome : diagnostic criteria. *Quart. J. Med.*, 1966, **35**, 149.

119. Saez (J. M.). — Studies of androgens and their precurssors in adrenocortical virilizing carcinoma. *J. Clin. End.*, 1971, **32**, 462.

120. Saffran (M.) & Schally (A. V.). — Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. *Endocrinology*, 1955, **57**, 439.

121. Sandberg (A. A.), Rosenthal (H.), Schneider (S. L.) & Slaunwhite (W. R.). — Proteinsteroid interactions and their role in the transport and metabolism of steroïds in : "Steroïds dynamics" (Pinens, Nakao and Trait, édit.). *Acad., Press*, New York, 1966, 1.

122. Slaunwhite (W. R.), Schneider (S.), Wilser (F. C.) & Sanberg (A. A.). — Transcortine a corticosteroïd binding protein in plasma, isolation and characterisation. *Biochemistry*, 1966, **5**, 3257.

123. Sayers (G.) et coll. — Effect of adrenotropic hormone on ascorbic acid and cholesterol content of the adrenal. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, New York, 1944, **55**, 238.

124. Seal (V. S.) & Doe (R. P.). — Corticosteroïds binding globuline. Biochemistry, Physiology and pylogeny in "Steroïds dynamics" (Pinens, Nakao, Tait, édit.). *Acad. Press.* New York.

125. Seldinger (S. I.). — Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique. *Acta Radiol. (diagn.)*, 1953, **39**, 368.

126. Seyle (H.). — The general adaptation syndrome and diseases of adaptation. *J. Cl. Endocr.*, 1946, **6**, 117.

127. Shizvme (K.), Lerner (A. B.) & Fitzpatrick (T. B.). — *In vitro* bioassay for the melanocyte stimulating hormone. *Endocrinology*, 1954, **54**, 553.

128. Silber (R. H. & Porter (C. C.). — Nitrogen balance, liver protein repletion and body composition of cortisone treated rats. *Endocrinology*, 1953, **52**, 518.

129. Silber (R. H.) & Porter (C. R.). — The determination of 17-21 dihydroxy-20 ketosteroïds in urine and plasma. *J. Biol. Chem.*, 1954, **210**, 2.

130. Simmonds (M.). — Zwergwuchs bei atropic des hypophysis vorderlappens. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1919, **45**, 487.

131. Smith (P. E.). — Hypophysectomie and a replacement therapy in the rat. *Amer. J. Anat.*, 1930, **45**, 205.

132. Soffer (L. V.), Geller (J.), & Gabrivole (J. L.). — Response of the plasma 17 hydroxycorticosteroïds level to Gcl-A.C.T.H. in tumorous and non tumorous Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, 1957, **17**, 878.

133. Spencer (J.) et coll. — *J. Endocr.*, 1965, **31**, 235.

134. Starer (F.). — Percutaneous suprarenal veinography. *Brit. J. Radiol.*, 1965, **36**, 675.

135. Suc (J.-M.), Joffre (F.), Conte (J.), Carcy (J. B.), Puel (P.), Bec (P.) & Louvet (J. P.). — Le cathétérisme des veines surrénaliennes chez les hypertendus. Acquisitions médicales récentes. Journée de l'Hôpital Broussais. La Charité. *Expansion*, Paris, 1969, 243.

136. Suc (J.-M.), Joffre (F.), Conte (J.), Carcy (J.-B.), Bec (P.) & Boulard (Cl.). — Le cathétérisme et l'opacification radiologique des veines surrénaliennes. *Presses Méd.*, 1970, **13**, 589.

137. Sutherland (E. W.) et coll. — Some aspects of the biological role of adenosine 3' 5' monophosphate (Cyclic A.M.P.). *Circulation*, 1968, **3**, 279.

138. Sutton (D.). — Diagnostic of Conn's and atheir adrenal tumors by left adrenal phlebography. *Lancet*, 1968, **1**, 453.

139. Szenthagothais (J.) et coll. — *Hypothalamic control of anterior pituitary an experimental morphological study*, Akademiai Kiado, Budapest, 1962.

140. Tucci (J. R.) & Thorn (G. W.). — Vasopressin in the evaluation of the pituitary adrenal function. *Ann. Int. Med.*, 1968, **69**. 191.

141. Vague (Ph.) & Oliver (Ch.). — Physiologie de la sécrétion de l'A.C.T.H. *Presse Méd.*, 1970, **78**, 693.

142. Vermeulen et coll. — Determination of plasma cortisol. A fluorimetric method. *J. Cl. Endocr.*, 1964, **24**, 1188.

143. Vernikos-Daniellis (J.). — Neuroendocrine factors affecting the synthesis and release of A.C.T.H. Excerpta Medica foundation I.C.S. *Proc. Second Int. Congr. Endocr.*, Londres, 1965, **83**, 549.

144. Weber (G.) et coll. — Role of enzymes in Homeostasis. VII : early effects of corticosteroïd hormones on Gluconogenic Enzymes, Ribonucleic Acid Metabolism and Amino acid level. *J. Biol. Chem.*, 1965, **240**, 750.

145. Weinheimer (B.), Oertel (G. W.), Blaise (H.) & Bette (L.). — Free androgens and cortisol precursors in adrenal venous blood from patients with hyperaldosteronism. *Acta Endocr.* (suppl.) (Kbh), 1971, **155**, 174.

146. Weiss (E. R.) et coll. — Evaluation to stimulation and suppression tests in the etiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann. Int. Med.*, 1969, **71**, 941.

147. Wieland (R. G.) et coll. — C 19 02 steroids and some of their precursors in blood from normal human adrenals. *J. Cl. Invest.*, 1965, **44**, 159.

148. Williams-Ashman (H. G.). — New facets of the biochemistry of steroid hormone action. *Cancer Res.*, 1965, **25**, 159.

149. Wood (J. B.) et coll. — A rapid test of adrenocortical function. *Lancet*, 1965, **1**, 243.

150 Wool (I. G.) & Weinshelbaum (E. I.). — Incorporation of C 14 Amino acids into Protein of Isolated Diaphragms : Role of the adrenal steroïds. *Amer. J. Phys.*, 1959, **197**, 1089.

151. Yalow (R. S.) et coll. — H.C.G. and A.C.T.H. secretory responses to stress. *Hormones et Metabolisme*, 1969, **1**, 3.